

Daniele Robira

Análise de sobrevida de pacientes críticos em ventilação mecânica
prolongada

São Paulo
2023

Daniele Robira

Análise de sobrevida de pacientes críticos em ventilação mecânica
prolongada

Versão original

Dissertação apresentada à Faculdade
de Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de Mestre
em Ciências

Programa de Ciências da Reabilitação

Orientadora: Profa. Dra. Carolina Fu

São Paulo

2023

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo na publicação

Serviço de Biblioteca e Documentação da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Robira, Daniele
Análise de sobrevida de pacientes críticos em
ventilação mecânica prolongada / Daniele Robira. --
São Paulo, 2023.
Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências da Reabilitação.
Orientadora: Carolina Fu .

Descritores: 1.Lesão pulmonar por ventilação
mecânica 2.Pressão 3.Volume de ventilação pulmonar
4.Análise de sobrevida 5.Cuidados críticos 6.Lesão
pulmonar aguda 7.Mortalidade 8.Síndrome do
desconforto respiratório 9.Ventilação pulmonar

USP/FM/DBD-208/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

AGRADECIMENTOS

À Deus por me carregar no colo e sempre me guiar pelo melhor caminho. Este trabalho só foi possível porque Ele me cercou de pessoas de bem, dispostas a dividir conhecimento, tempo e orações. Farei o possível para ajudar igualmente, aos que virão depois de mim, que nessa caminhada, Ele me ajude a ter humildade e sabedoria.

Aos pacientes e seus familiares, que depositam seu bem mais precioso ao meu cuidado e por contribuírem com o nosso conhecimento e avanço científico.

Ao meu marido Rafael, que me levantou tantas vezes, me fez acreditar que seria possível e seria belo. Pelo incentivo, paciência e sacrifício para que eu pudesse concluir este trabalho.

Aos meus pais, Maria Lúcia e João Carlos, por cuidarem desde muito cedo da minha formação, por me fazerem dar valor à busca por conhecimento e me ensinarem a ter responsabilidade com meus compromissos. Por toda preocupação, apoio, dedicação, amor e cuidado.

Aos meus irmãos, Giovanni e Ana Luísa, pelo apoio incondicional, pela torcida e paciência, saibam que estarei com vocês em todos os desafios da vida, assim como vocês estão comigo nos meus. Lembrem - se sempre do quanto somos privilegiados pela educação que recebemos dos nossos pais, por isso, tenham coragem para seguir, se desafiar e estender a mão a quem precisa.

À minha orientadora, Profa. Dra. Carolina Fu, pela dedicação e contribuição na minha formação como fisioterapeuta e agora, no meu crescimento científico. Obrigada pela oportunidade, pela confiança, condução, paciência e empatia durante todos esses anos.

Aos meus amigos que, com generosidade, fizeram esse trabalho possível, Larissa Padrão Isensee, Marina Lavezzo dos Santos Vilar, Fabiana Arca Cruz Tortorelli, Débora Stripari Schujmann Nogueira, Bruno Adler Maccagnan Pinheiro Besen e Adriana Sayuri Hirota, obrigada por dividirem o conhecimento de vocês, por me conduzirem, dedicarem tempo, cuidado, escuta e atenção. Nos momentos que eu mais precisei, vocês foram luz e guiaram o meu caminho.

Em especial ao Prof. Dr. Marcelo Park, que através de seus gestos de carinho e respeito, me ensina todos os dias a ser uma pessoa melhor, me faz olhar o outro com ternura e bondade. Obrigada professor, por ter me conduzido até aqui, por tantas reuniões e explicações, por sua paciência e benevolência.

Aos professores Dr. Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho e Dr. José Otávio Costa Auler Junior, pela oportunidade, incentivo e condução no desenvolvimento desta pesquisa.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

*“Educação não transforma o mundo.
Educação muda as pessoas.
Pessoas transformam o mundo.”
Paulo Freire*

RESUMO

Robira D. Análise de sobrevida de pacientes críticos em ventilação mecânica prolongada [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

A ventilação mecânica é essencial no suporte avançado de vida. Estratégias ventilatórias protetoras são intervenções determinantes na mortalidade de pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo e podem beneficiar pacientes com pulmões normais. Parâmetros ventilatórios são defendidos como preditivos de mortalidade, mas é incerto se a *driving pressure* e o volume corrente estão associados à mortalidade desses pacientes. Os valores limites desses parâmetros, em relação à segurança na ventilação, também não foram definitivamente estabelecidos. O objetivo do estudo foi avaliar o comportamento da *driving pressure* e do volume corrente pelo peso predito na sobrevida dos pacientes sob ventilação mecânica em um hospital quaternário brasileiro. E avaliar o efeito da evolução da *driving pressure* no tempo livre de ventilação mecânica. Foi um estudo de coorte prospectivo, unicêntrico, com adultos internados em treze unidades de terapia intensiva. Realizado no período de março de 2019 a março de 2020. Consideramos o primeiro evento do uso de ventilação mecânica invasiva por mais de 24 horas. Os pacientes foram acompanhados por até 60 dias a partir da admissão na UTI. Analisamos a *driving pressure* e volume corrente do primeiro dia de ventilação mecânica em relação a sobrevida, e o comportamento da *driving pressure* nos três primeiros dias de ventilação mecânica em relação ao tempo livre de ventilação mecânica, comparando dois grupos. No grupo A o valor da *driving pressure*, do primeiro para o terceiro dia, manteve o mesmo ou aumentou, no grupo B, o valor diminuiu. Foram avaliados 231 pacientes. A análise de sobrevida por regressão de Cox, demonstrou que a *driving pressure* (RR1.04 (0.99-1.08), $p=0.09$) e o volume corrente (RR0.98 (0.90-1.07), $p=0.66$) do primeiro dia de ventilação mecânica não tem associação com a sobrevida, a severidade (SAPS III, $p<0.005$) e comorbidades (índice de Charlson, $p<0.005$) foram fatores determinantes na mortalidade desses pacientes críticos. Os resultados foram confirmados com análise de sensibilidade. Não houve diferença entre os grupos na *driving pressure* dos três primeiros dias de ventilação mecânica em relação ao tempo livre de ventilação mecânica (teste de LogRank $p=0.310$). Para uma coorte de pacientes de cuidados críticos, sob ventilação mecânica invasiva, com escores de gravidade e comorbidade altos, concluímos que a *driving pressure* e o volume corrente não apresentam relação com a sobrevida. E o aumento, manutenção ou diminuição da *driving pressure* nos três primeiros dias de ventilação mecânica, não apresentou relação com o tempo livre de ventilação mecânica.

Palavras-chave: Lesão pulmonar por ventilação mecânica. Pressão. Volume de ventilação pulmonar. Análise de sobrevida. Cuidados críticos. Lesão pulmonar aguda. Mortalidade. Síndrome do desconforto respiratório. Ventilação pulmonar.

ABSTRACT

Robira D. Survival analysis of critical care patients on prolonged mechanical ventilation [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2023.

Mechanical ventilation is essential for advanced life support. Protective ventilation strategies are determinant interventions on patients with acute respiratory distress syndrome mortality rates, as well as they are beneficial for patients with healthy lungs. Ventilators parameters are endorsed as mortality prediction, but is uncertain if the driving pressure and the tidal volume are associated with the mortality of patients. The threshold limit of ventilation security parameters was not widely established. The goal of this study was to evaluate the behavior of the driving pressure and the tidal volume by the prediction ratio of the survivability of patients under mechanical ventilation in a quaternary Brazilian hospital. This study also assessed the evolution resulting from the driving pressure on Ventilator-Free Days. It was a prospective and unicentric cohort study with hospitalized adults across thirteen intensive care units between March 2019 and March 2020. We considered the first event of the invasive mechanical ventilation over 24 hours. The patients were followed for up to 60 days after their entrance in the ICU. We analyzed the driving pressure and the tidal volume from the first day of the mechanical ventilation regarding the survival, and the behavior of the driving pressure on the first three days of mechanical ventilation in relation to Ventilator-Free Days, comparing the two groups. From the first to the third day, Group A maintained or increased the driving pressure number, while group B's number decreased. Two hundred and thirty-one patients were evaluated. The survival analysis by Cox regression demonstrated that the driving pressure (RR1.04 (0.99-1.08), $p=0.09$) and the tidal volume (RR0.98 (0.90-1.07), $p=0.66$) from the first day of mechanical ventilation do not interfere on survivability. The severity (SAPS III, $p<0.005$) and comorbidities (Charlson index, $p<0.005$) were crucial factors for the mortality of these critical patients. The outcomes were confirmed with sensitivity analysis. There was no distinction between the groups regarding the driving pressure from the first three days of mechanical ventilation in relation to Ventilator-Free Days (LogRank test $p=0.310$). For a cohort of critical care patients, under invasive mechanical ventilation, with scores of severity and high comorbidities, we concluded that driving pressure and tidal volume don't have relation with the survivability. The increase, maintenance or decrease of the driving pressure from the first three days of mechanical ventilation do not show a relation with the Ventilator-Free Days.

Keywords: Ventilator-induced lung injury. Pressure. Tidal volume. Survival analysis. Critical care. Acute lung injury. Mortality. Respiratory distress syndrome. Pulmonary ventilation.

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas:

Referências: adaptação de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: parte IV (Vancouver) / Sistema Integrado de Bibliotecas da USP; Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, et al. 3ª ed. São Paulo: SIBi/USP, 2016.

Abreviaturas dos títulos de periódicos de acordo com o *Listo f Journals Indexed in Index Medicus*.

LISTA DE SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

ARDSNet: do inglês, Acute Respiratory Distress Syndrome Network

CAPPesq: comissão de ética para análise de projetos de pesquisa

C_{est}: complacência estática

cmH₂O: centímetros de água

DP: desvio padrão

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica

FiO₂: fração inspirada de oxigênio

HCFMUSP: hospital das clínicas da faculdade de medicina da universidade de São Paulo

IAM: infarto agudo do miocárdio

IC: insuficiência cardíaca

IMC: índice de massa corpórea

IC: intervalo de confiança

ICC: índice de comorbidades de Charlson

ICHC: instituto central do hospital das clínicas

InCor: instituto do coração

ipm: inspirações por minuto

mmHg: milímetros de mercúrio

ml/Kg: mililitro por quilograma

p: P valor

pH: potencial hidrogeniônico

PaO₂: pressão arterial de oxigênio

PaCO₂: pressão arterial de gás carbônico

PCV-CMV: nomenclatura de modalidade do ventilador mecânico GALILEO - *Hamilton Medical*, modo ventilatório mandatório à pressão controlada

PEEP: pressão expiratória ao final da expiração

P_{plat}: pressão de platô

PIP: pressão inspiratória de pico

REDCap: do inglês, *Research Electronic Data Capture*

ΔP : *driving pressure*

SAPS III: escore de fisiologia aguda simplificado (*Simplified acute physiology score*), versão 3

SDRA: síndrome do desconforto respiratório agudo

Ti: tempo inspiratório

USP: Universidade de São Paulo

UTI: unidade de terapia intensiva

VC: volume corrente

VM: ventilação mecânica

VMI: ventilação mecânica invasiva

\geq : maior ou igual

\leq : menor ou igual

$>$: maior

$<$: menor

$=$: igual

%: porcentagem

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma do tempo de segmento	32
Figura 2 - Gráfico acíclico direcionado	34
Figura 3 - Fluxograma do estudo	37
Figura 4 - Representação gráfica da curva de sobrevida da amostra	47
Figura 5 - Sobrevida em função da <i>driving pressure</i> no primeiro dia de ventilação mecânica	49
Figura 6 - Sobrevida em função do volume corrente ajustado para o preso predito no primeiro dia de ventilação mecânica	51
Figura 7 - Particionamento recursivo para <i>driving pressure</i> e volume corrente ajustado para o preso predito no primeiro dia de ventilação mecânica	52

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 – Caracterização clínica dos pacientes em ventilação mecânica na admissão à unidade de terapia intensiva, em relação a população total e comparação entre sobreviventes e não sobreviventes 41
- Tabela 2 - Caracterização dos pacientes pelos aspectos da internação em unidade de terapia intensiva e desfechos clínicos, em relação a população total e comparação entre sobreviventes e não sobreviventes 44
- Tabela 3 – Caracterização da população pelas variáveis de ventilação mecânica no primeiro dia de ventilação, em relação a população total e comparação entre sobreviventes e não sobreviventes 46
- Tabela 4 – Modelo de regressão multivariada de Cox, com risco relativo e intervalo de confiança de 95% para *driving pressure* em relação a sobrevida de pacientes no primeiro dia de ventilação mecânica 49
- Tabela 5 – Modelo de regressão multivariada de Cox, com risco relativo e intervalo de confiança de 95% para volume corrente ajustado para o peso predito em relação a sobrevida de pacientes no primeiro dia de ventilação mecânica 51
- Tabela 6 – Distribuição da mortalidade e comparação em relação ao tempo livre de ventilação mecânica para os grupos A e B pela *driving pressure* nos três primeiros dias de ventilação mecânica..... 54

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	16
1.1	Definição dos parâmetros ventilatórios.....	17
1.2	Ventilação protetora na síndrome do desconforto respiratório agudo	17
1.3	Ventilação mecânica protetora em pulmões normais	19
1.4	Justificativa do estudo	22
2	Objetivo.....	24
2.1	Objetivo principal	24
2.2	Objetivo secundário.....	24
3	Metodologia	25
3.1	Tipo de estudo.....	25
3.2	Local e período do estudo	25
3.3	População de estudo.....	25
3.4	Delineamento do estudo.....	26
3.5	Aspectos éticos	28
3.6	Variáveis analisadas.....	28
3.6.1	Variáveis preditoras	28
3.6.2	Variáveis de desfecho	31
3.6.3	Variáveis definidoras do desfecho.....	32
3.7	Análise estatística.....	33
4	Resultados	36
4.1	Características gerais da população	37
4.2	Comparação entre os grupos sobrevivente e não sobrevivente, pelas características e fatores clínicos em relação a mortalidade.....	39
4.3	Análise de sobrevida da amostra em relação a <i>driving pressure</i> e ao volume corrente ajustado pelo peso predito	46

5	Discussão	54
5.1	Variáveis associadas com sobrevida	54
5.2	Variáveis de ventilação mecânica e a relação com sobrevida	57
5.3	Limitações do estudo.....	61
5.4	Implicações clínicas do estudo	62
6	Conclusão	63
	Referências.....	64
	Anexos.....	71

1 INTRODUÇÃO

A ventilação mecânica invasiva é um recurso essencial ao suporte avançado de vida. É empregada nas situações clínicas em que o paciente desenvolveu insuficiência respiratória sendo, dessa forma, incapaz de manter as trocas gasosas, evidenciada no exame de gasometria arterial, por valores inadequados de pressão arterial de oxigênio e pressão arterial de gás carbônico.

O suporte ventilatório é utilizado como método de assistência para o tratamento da insuficiência respiratória aguda ou crônica agudizada. As principais indicações são: na assistência à parada cardiorrespiratória, casos de hipoventilação e apnéia, complicação na doença pulmonar intrínseca e hipoxemia, falência mecânica do aparelho respiratório e na redução do trabalho muscular respiratório ¹.

A ventilação mecânica é uma das intervenções definidoras da medicina de cuidados intensivos e deve ser conduzida com atenção. O inadequado manejo da ventilação pode provocar lesão pulmonar. As configurações dos parâmetros ventilatórios, principalmente em pacientes com acometimento pulmonar prévio, quando mal ajustadas podem desencadear ou mesmo agravar um quadro de lesão pulmonar aguda (LPA) ou de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) ². A lesão pulmonar induzida por ventilador mecânico é um efeito adverso da ventilação mecânica.

Os principais mecanismos de LPA são a hiperdistensão de alvéolos e capilares, o volutrauma e o atelectrauma, caracterizado pelo excesso de tensão na proximidade das regiões pulmonares não aeradas, podendo estar associado ou não ao fechamento e abertura cíclicos de pequenas vias aéreas e alvéolos durante o ciclo respiratório ^{3,4}, este processo causa o dano alveolar ultraestrutural ⁵.

Slutsky e cols., demonstraram que a ventilação mecânica com elevados volume corrente e pressão de platô pode agravar ou gerar lesão pulmonar ⁶. Tais mecanismos lesivos estão associados ao aumento da produção local de citocinas, infiltrado inflamatório neutrofílico e quebra da barreira alveolocapilar ⁷.

As estratégias ventilatórias protetoras são o principal tipo de intervenção que determina uma redução importante da mortalidade em pacientes com SDRA ⁸⁻¹⁰ e

também podem beneficiar pacientes com pulmões normais ¹¹. Ao longo dos anos a ventilação mecânica e os seus efeitos lesivos têm sido estudados e o conhecimento da fisiologia ventilatória tem permitido desenhar estratégias protetoras.

Sabe-se que alguns parâmetros ventilatórios têm sido defendidos como preditivos de mortalidade, como o volume corrente, a *driving pressure*, a pressão de platô e a pressão expiratória ao final da expiração. Neste estudo vamos olhar diretamente dois parâmetros: o volume corrente ajustado pelo peso predito e a *driving pressure*.

1.1 Definição dos parâmetros ventilatórios

O volume corrente (VC), equivale ao volume de gás movimentado durante um ciclo respiratório. Na ventilação artificial é prudente conhecer e ajustar o volume desejado para a capacidade pulmonar daquele indivíduo, esse acerto é feito pelo peso predito, baseado no sexo e altura do paciente.

A pressão de platô (Pplat), definida como a pressão das vias aéreas durante a pausa inspiratória, é a pressão de equilíbrio do sistema respiratório, aferida na ausência do componente de resistência das vias aéreas, ela traduz o componente elástico no sistema respiratório, no caso os pulmões e a caixa torácica.

A *driving pressure* (ΔP), é a pressão de distensão alveolar, ela corresponde ao componente elástico pulmonar, calculada pela subtração da pressão de platô e pressão expiratória final ¹² É a pressão normalizada para o sistema de complacência pulmonar.

1.2 Ventilação protetora na síndrome do desconforto respiratório agudo

A SDRA é a apresentação de maior gravidade da LPA, caracterizada pela evidência de dano alveolar difuso e pelo desenvolvimento de edema pulmonar não cardiogênico, devido ao aumento da permeabilidade da membrana alvéolo-capilar pulmonar. A síndrome se expressa clinicamente com a insuficiência respiratória

hipoxêmica e infiltrado pulmonar bilateral na radiografia de tórax em pacientes com fatores de risco ⁵. A VM pode ser um recurso fundamental para o manejo e tratamento da doença, motivo pelo qual os parâmetros ventilatórios passaram a ser estudados, a fim de encontrar estratégias para uma ventilação mecânica segura.

Na década de 1970, era usual o uso de volume corrente de 12 a 15 ml/kg ¹³, hoje muitos estudos relacionam a VM com VC alto com piores desfechos.

A estratégia para prevenir o volutrauma baseia-se no uso de volume corrente baixo, em geral, de 4 a 6 ml/kg de peso ideal. Esteban e cols. ¹² encontraram uma diferença na mortalidade dos pacientes em ventilação mecânica de 31% em 1998 para 28% em 2010. Ele afirma que houve a diminuição do ajuste do volume corrente na ventilação de 8 ml/kg para 6 ml/kg, respectivamente. Seu estudo defende que a diferença é fruto dessa estratégia como manejo clínico de pacientes sob ventilação mecânica nos últimos 12 anos.

Amato e cols. em 1998 também encontraram diminuição na mortalidade quando a ventilação protetora utilizava VC até 6 ml/Kg, frequência respiratória de até 30 ipm, pH até 7,2, ΔP menor que 20 cmH₂O e Ppico menor que 40 cmH₂O, a mortalidade foi de 38%, quando na ventilação convencional foi de 71% ⁸.

O grupo ARDSNet também encontrou uma diminuição significativa na mortalidade de pacientes com SDRA quando a ventilação mecânica utilizava VC de aproximadamente 6 ml/Kg quando comparado a ventilação com aproximadamente 11 ml/Kg, a mortalidade foi 22% menor no grupo com VC baixo ⁹.

Porém, um estudo mostrou que um terço dos pacientes com SDRA grave ventilados com volume corrente de 6 ml/Kg de peso ideal sofriam hiperdistensão pulmonar cíclica ¹⁴. Portanto, o valor fixo de 6 ml/kg de peso ideal pode ser danoso para alguns pacientes.

Gattinoni e cols. ⁷ sugeriram que o uso de VC alto induz a lesão pulmonar pelo mecanismo de aumento da pressão em áreas pulmonares específicas, devido a heterogeneidade de unidades alveolares abertas e constantemente fechadas, levando a hiperdistensão dessas unidades. Eles afirmam que a lesão pulmonar ocorre apenas quando determinado limite é excedido, abaixo disso a ventilação mecânica parece segura. E apontam que o uso de volume corrente de 6 a 10 ml/kg pode ser seguro

dependendo da gravidade da lesão pulmonar, quanto mais grave, mais sensível a volumes correntes altos.

Na ventilação de pacientes com SDRA, além do volume corrente, a *driving pressure* também é um parâmetro que tem se mostrado como um bom preditor de sobrevivência^{15, 16}.

Amato e cols.¹⁵ realizaram uma metanálise para examinar qual dos componentes da ventilação mecânica protetora estava mais vinculado à mortalidade. Eles analisaram os valores médios de VC, PEEP e Pplat, nas primeiras 24 horas de VM, e realizaram randomização de 336 pacientes com SDRA incluídos em quatro protocolos controlados e randomizados realizados de 1990 a 1996. O grupo concluiu que a ΔP era a variável mais intimamente relacionada à sobrevivência.

Laffey e cols.¹⁷ demonstraram no *Lung Safe*, um estudo de coorte observacional de 2377 pacientes com SDRA, que valores de *driving pressure* menores que 14 cmH₂O foram associados a diminuição da mortalidade hospitalar em pacientes com SDRA moderado e grave. Os parâmetros PEEP menor de 12 cmH₂O e Pplat maior de 25 cmH₂O também foram associados à mortalidade. Esse estudo não encontrou relação do VC abaixo de 8 ml/kg com a sobrevida dessa população.

Estudos buscaram limitar o valor ideal de ΔP , que variam de 12 até 16 cmH₂O. Chiumello e cols.¹⁸ afirmaram que valores de ΔP acima de 15 cmH₂O aumentam o estresse pulmonar. Já Guérin e cols.¹⁹ defendem a sobrevida significativamente maior com estratégias combinadas de pressão de platô igual ou menor que 30 cmH₂O, volume corrente baixo e ΔP com limite em 13 cmH₂O, como únicas estratégias significativas na SDRA.

Ainda não encontramos valores definidos para a ventilação protetora na SDRA, o que sabemos são quais parâmetros devemos ter mais cuidado considerando o grau de severidade da síndrome.

1.3 Ventilação mecânica protetora em pulmões normais

Estratégias de ventilação mecânica em pulmões normais têm sido estudadas principalmente em pacientes cirúrgicos, a fim de diminuir complicações pulmonares e

mortalidade. Assim como na SDRA, os estudos buscam encontrar valores de parâmetros ventilatórios de parâmetros para o manejo da ventilação de pulmões saudáveis.

Um estudo de 1963 defendeu o uso de volume corrente alto, cerca de 10 a 15 ml/kg, como estratégia para diminuir a formação de atelectasia e para a prevenção de hipoxemia durante cirurgias abdominais e torácicas ²⁰. Alguns anos depois, Slutsky e cols. ⁶ já defendiam que o uso de volume corrente alto e PEEP alta, poderiam gerar além de lesões pulmonares, disfunção múltipla de órgãos.

As complicações pulmonares como barotrauma, lesão pulmonar, infecção pulmonar, atelectasia, aumentam a morbidade dos pacientes e podem acontecer tanto em pulmões doentes quanto em saudáveis.

Ensaio clínicos randomizados em pacientes cirúrgicos, no intraoperatório mostraram que a combinação de volume corrente baixo e PEEP alta durante a cirurgia, reduz a ocorrência de complicações pulmonares no pós-operatório ^{21, 22}.

Estudos retrospectivos mostraram que o uso de VC maior de 10 ml/kg pode induzir LPA ou SDRA em pacientes sem lesão pulmonar prévia ^{23, 24}. Achado confirmado por Determann RM e cols. ²⁵ em um estudo controlado e randomizado de 2010, o grupo afirma que a estratégia de ventilação protetora em pacientes sem a SDRA pode diminuir o desenvolvimento da mesma, complicações pulmonares e mortalidade.

Futier e cols. ²¹, demonstraram que na ventilação intraoperatória de cirurgia abdominal o uso de volume corrente entre 6 a 7 ml/kg quando comparado a 9 a 12 ml/kg diminui complicações pulmonares, extrapulmonares (sepse, choque séptico e óbito) e a incidência de SDRA no pós operatório. Davies JD e cols. ²⁶ afirmam ser prudente iniciar a ventilação de pacientes considerando volumes correntes de 6 ml/Kg para diminuir os riscos de lesão pulmonar induzida pela VM.

Uma revisão sistemática e análise individual de pacientes de 2015, demonstrou que a ventilação com volume corrente menores de 7 ml/kg está associada com menor risco de desenvolvimento de complicações pulmonares em pacientes sem síndrome do desconforto respiratório agudo, 23% de incidência, quando comparado ao uso de volumes maiores que 10 ml/kg, com 31% ²⁷.

Estudos de ventilação mecânica protetora em pulmões normais que apresentaram o volume corrente como variável protetora defendem o uso de 7 ml/kg de peso predito para uma menor incidência de SDRA e menos complicações pulmonares. No entanto, dessa forma a ventilação pode não ser ideal para todos os pacientes, visto que, o volume pulmonar funcional pode ser maior e a ventilação com volume baixo pode causar alterações de ventilação - perfusão, hipoventilação alveolar e assincronia entre o paciente e o ventilador ²⁶.

Simonis e cols. ²⁸ em um ensaio clínico randomizado não encontraram diferença na mortalidade de pacientes. Eles compararam a ventilação com VC baixo, abaixo de 7 ml/Kg, com VC intermediário, abaixo de 9 ml/Kg, em ambos os grupos a Pplat ficou mantida abaixo de 25 cmH₂O.

Talvez a variável pressão, assim como em pacientes com SDRA, também seja um preditor de sobrevivência, permitindo melhor manejo e segurança na ventilação de pulmões normais. Essa associação não é tão clara como em pacientes com SDRA.

A *driving pressure* é um parâmetro que pode ser influenciado tanto pelo volume corrente, quanto pela PEEP, quanto pela complacência pulmonar. Assim como o volume corrente, a ΔP passou a ser estudada como estratégia protetora na formação de lesão pulmonar e complicações durante a ventilação mecânica de pulmões normais.

Neto e cols. ²⁹ realizaram uma metanálise de dados individuais de 2250 pacientes cirúrgicos submetidos à ventilação mecânica, nela a ΔP foi associada a complicações pulmonares no pós-operatório, o mesmo não foi encontrado para o volume corrente. O grupo também encontrou que na ventilação intraoperatório, o aumento da PEEP, que por consequência aumentou a ΔP , mesmo com o VC mantido, resultou em mais complicações no pós-operatório.

O estudo defende que a ΔP é o parâmetro ventilatório que está associado de forma independente as complicações pulmonares e encontrou que a manutenção de valores de inferiores a 13 cmH₂O durante a ventilação intraoperatória está relacionada a menor incidência de SDRA no pós-operatório ²⁹.

A ventilação em pacientes com pulmões normais tem sido estudada nos últimos anos, podemos afirmar que a ventilação está associada a complicações pulmonares, porém não diretamente a mortalidade. Um estudo prévio de centro único de 622

pacientes sem SDRA não encontrou associação entre ΔP e mortalidade, porém sugerem que a hipótese seja testada em uma população maior ³⁰.

Na busca por populações maiores, Simonis e cols. ³¹ avaliaram 935 pacientes, identificando que os sobreviventes recebiam valores mais baixos de ΔP (menor que 12 cmH₂O), PEEP, FiO₂ e Ppico. A ΔP também não foi independentemente associada com a mortalidade hospitalar.

Sahetya e cols. ³² em uma amostra de 1.132 pacientes em VM, dividida em dois grupos, com SDRA (310 pacientes) e sem SDRA (811 pacientes), demonstraram que valores altos de ΔP foram associados ao aumento na mortalidade hospitalar em ambos os grupos, o estudo não apresentou valor limite para a ΔP .

Fuller e cols. ³³ avaliaram a ΔP do primeiro dia de ventilação de 1.705 pacientes, desses, 152 evoluíram com SDRA, com valores de ΔP significativamente maior, 18.1 cmH₂O. No estudo a ΔP foi associada de forma independente a mortalidade hospitalar, no grupo sobrevivente a ΔP foi de 14.9 cmH₂O e no grupo não sobrevivente foi de 15.9 cmH₂O.

1.4 Justificativa do estudo

Embora a ventilação mecânica seja bastante estudada, os parâmetros associados à proteção pulmonar são melhor estabelecidos na SDRA, em pulmões normais os estudos ainda diferem na afirmação que a *driving pressure* e o volume corrente estejam diretamente associados à mortalidade. Os valores limites dos parâmetros associados à segurança na ventilação também não foram definitivamente estabelecidos. Na prática clínica a fim de obter melhores desfechos, é importante identificar a população e como aplicar as estratégias de ventilação recomendadas.

O Brasil é classificado pelo Fundo Monetário Internacional (FMI) como país em desenvolvimento, um estudo epidemiológico sobre sepse no Brasil aponta alta prevalência, incidência e mortalidade por sepse no Brasil, maior de 55%, ele associa o resultado ao acesso restrito a recursos e tratamento adequados ³⁴.

Estudos apontam piores escores de severidade e mortalidade no Brasil. Moreno e col.³⁵ avaliaram o score SAPS III e encontraram piores resultados na América do Sul e Central, quando comparado aos outros continentes.

O complexo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo é um centro acadêmico de hospitais com nível quaternário, de maior influência no país. Ele compreende aproximadamente 2000 leitos, entre eles 400 de terapia intensiva. É conhecido como centro referência de ensino e pesquisa.

O complexo, como referência em saúde no país, oferece assistência a população com evidências de maior escore de severidade e mortalidade na América do Sul. Na busca por compreender melhor a nossa população e diminuir danos da prática clínica, temos a preocupação com o manejo da ventilação mecânica dos pacientes. Buscamos, com esse estudo, compreender a VM e seu efeito em relação a sobrevida, não somente em doentes com SDRA, mas também em pacientes com pulmões saudáveis.

A hipótese é que tanto o aumento da ΔP quanto o aumento do volume corrente normalizado para o volume pulmonar normal, estão associados a menor sobrevida, de pacientes com e sem doenças pulmonares, incluindo a SDRA. Com esse resultado poderemos contribuir com os achados prévios da literatura e melhorar a assistência aos pacientes críticos.

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo principal

Avaliar o comportamento da *driving pressure* e volume corrente pelo peso predito na sobrevida dos pacientes sob ventilação mecânica em um hospital quaternário brasileiro.

2.2 Objetivo secundário

Avaliar o efeito da evolução da *driving pressure* no tempo livre de ventilação mecânica.

3 METODOLOGIA

3.1 Tipo de estudo

Estudo de coorte prospectivo.

3.2 Local e período do estudo

O estudo foi realizado nas unidades de terapia intensiva do Instituto Central (ICHC) e Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Durante o período de março de 2019 a março de 2020.

3.3 População de estudo

Foram incluídos pacientes adultos, com idade maior de 18 anos, internados nas 10 unidades de terapia intensiva do Instituto Central (ICHC) e 3 unidades de terapia intensiva do Instituto do Coração (InCor). Consideramos e acompanhamos o primeiro evento do uso de ventilação mecânica invasiva por mais de 24 horas, iniciada a qualquer momento a partir da admissão em unidade de terapia intensiva.

Foram excluídos pacientes com suspeita de fístula broncopleural, situações de impossibilidade de aferir a mecânica pulmonar e ocorrências de valores improváveis de pressão de platô. Consideramos como suspeita de fístula broncopleural a presença de enfisema subcutâneo, pneumotórax e pneumomediastino. Os pacientes que foram ventilados em PVC-CMV (do ventilador mecânico GALILEO - Hamilton Medical), modo ventilatório mandatório à pressão controlada, foram excluídos pela impossibilidade de medir a Ppico. Os valores considerados improváveis apresentavam $P_{plat} \leq PEEP$.

3.4 Delineamento do estudo

Os pacientes foram acompanhados a partir da data de admissão na UTI. Para a análise dos dados, o seguimento de desfecho foi considerado 60 dias a partir da data da admissão na UTI.

O início da coleta dos dados ocorreu após aprovação do projeto pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP.

A coleta estava prevista para ocorrer durante um ano nos dois institutos, período no qual seria possível cumprir a amostragem calculada. Porém ocorreu nos períodos de março de 2019 a janeiro de 2020 no Instituto do Coração e de janeiro de 2020 a março de 2020 no Instituto Central, sendo interrompida no momento de chegada dos casos de COVID - 19 nos institutos. Devido à interrupção pela pandemia de COVID-19, foi necessário assumir a amostra por conveniência.

A coleta de dados foi realizada com uma equipe formada por 15 pesquisadores, que foram previamente preparados com treinamento teórico, utilizando manual de procedimentos e treinamento prático com coletas presenciais para teste. Dessa forma foi possível a padronização da coleta, identificação de dificuldades, constatação de inconsistências e controle de qualidade.

Os dados prospectivos foram obtidos com visitas diárias às UTIs de estudo no período da manhã, através da avaliação de prontuários eletrônicos, no ICHC pelo programa MV e no InCor pelo programa Si3. Quando alguma informação não estava presente no prontuário eletrônico, a equipe multiprofissional era solicitada ou o pesquisador, após autorização, realizava avaliação à beira leito.

Formulários padronizados (anexo), foram elaborados no programa *REDCap* (*Research Electronic Data Capture*) e as informações foram armazenadas na plataforma para posterior análise estatística.

Todas as decisões em relação à intubação, dentre elas: desmame de ventilação mecânica, extubação, reintubação, traqueostomia e demais intervenções foram tomadas pela equipe multiprofissional de assistência das unidades estudadas, portanto não foi realizado nenhum envolvimento pela equipe de pesquisa.

Para cada etapa do estudo foram criados 9 formulários diferentes: “admissão”, “avaliação diária”, “interrupção de intubação”, “desfecho 9 extubação”, “reintubação”, “desfecho traqueostomia”, “desfecho final”, “complicações”, “SDRA”.

Nas visitas diárias, o pesquisador identificava os pacientes intubados, quando ele completasse 24 horas de uso de VM na UTI, o pesquisador preenchia o formulário “admissão” com os dados clínicos iniciais e demográficos. E o formulário D01 do Redcap de “avaliação diária”.

No dia seguinte, era preenchido o formulário D02 “avaliação diária” e assim consecutivamente por até 21 dias, caso o paciente se mantivesse intubado por 21 dias. Se a VM fosse interrompida a qualquer momento durante os 21 dias ou após, eram preenchidos os formulários “interrupção iot” e “desfecho eot” com acompanhamento por mais 7 dias consecutivos. Se em qualquer momento ocorresse a traqueostomia, era preenchido o formulário “desfecho tqt”, e o paciente era seguido até o momento dos desfechos: alta ou óbito. E se ocorresse reintubação, era utilizado o formulário “re iot”.

As situações em que o paciente foi reintubado não foram acompanhadas, nesse segundo ou terceiro evento de VM não foram registradas informações de avaliação diária, somente aguardávamos os desfechos: alta ou óbito, para registro no formulário “desfecho final”.

Em qualquer momento da internação, caso o paciente apresentasse complicações, elas eram identificadas e registradas utilizando o formulário “complicações”.

Caso fosse documentado em prontuário o diagnóstico de síndrome do desconforto respiratório agudo, eram preenchidas informações de data e informações de condutas clínicas como estratégias avançadas para hipoxemia refratária, no formulário “SDRA”.

A qualquer momento do estudo se houvesse evento de alta ou óbito era preenchido no formulário “desfecho final”.

Após a data da alta hospitalar, foi feito contato via telefone com os pacientes ou responsáveis, para obter informações sobre a sobrevida (vivo ou óbito no período), a pessoa foi questionada diretamente sobre tais informações e as respostas foram

registradas no formulário 'desfecho final'. O seguimento de desfecho foi considerado 60 dias a partir da data da admissão na UTI.

3.5 Aspectos éticos

O projeto foi submetido à avaliação do Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) com número CAAE 91075118.3.0000.0068 e parecer número 2.89.805. Por tratar-se de um estudo observacional de grande porte, foi solicitado e concedido a dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido.

3.6 Variáveis analisadas

3.6.1 Variáveis preditoras

- Os dados demográficos como a data de nascimento, o sexo, a altura, o IMC e telefone para contato, foram obtidos através do prontuário eletrônico na área de identificação e ficha de admissão hospitalar.

- O escore de avaliação de severidade da doença, SAPS III ³⁵, foi obtido através do prontuário eletrônico na ficha de admissão da UTI.

O SAPS III é composto de 20 diferentes variáveis mensuráveis no momento de admissão do paciente à UTI. As variáveis são divididas em três partes: variáveis demográficas, razões pela admissão na UTI e variáveis fisiológicas, elas representam o grau de comprometimento da doença e avaliação do estado de saúde prévio à admissão hospitalar. Para cada uma das variáveis analisadas confere-se um peso, conforme a gravidade do distúrbio fisiológico. O menor valor atribuído pelo escore é 16 e o maior é 217 pontos.

- Dados de tempo de internação na UTI e tempo de internação hospitalar foram obtidos indiretamente por calculadora previamente programada no programa RedCap, com os dados de data de admissão em UTI e data de alta ou óbito da UTI e, data de

admissão hospitalar e data de alta hospitalar ou óbito em enfermaria, respectivamente.

- Informações sobre especificidades do paciente e da internação, como o tipo de admissão na UTI: clínica, pós-operatório de cirurgia eletiva ou pós-operatório de cirurgia de urgência e diagnóstico foram encontradas no prontuário eletrônico na ficha de admissão hospitalar. Informações de causa de admissão em UTI, causa de intubação, assim como as datas de admissão e intubação, foram obtidas no prontuário eletrônico no documento de evolução diária.

- O índice de Charlson ³⁶ é um preditor de gravidade por comorbidades. Ele foi preenchido pela equipe de pesquisadores através do site <https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-cci>, as informações para o preenchimento do formulário foram captadas do prontuário eletrônico, o resultado do índice foi adicionado ao formulário de admissão no RedCap.

O índice é composto de 19 variáveis que podem ser aplicadas para classificar as comorbidades que alteram o risco de morte. As comorbidades são divididas em três grupos, com pesos diferentes de acordo com a gravidade da doença, que pode ir de 1 a 6. A somatória gera a pontuação do índice, que quanto maior, mais comorbidades e maior a gravidade do paciente.

- Os dados diários da internação em UTI, como uso de sedação, de drogas vasoativas (DVA) e de bloqueadores neuromusculares foram obtidos pela evolução diária, e registrados como utilização e não dose.

- Os dados de ventilação mecânica: modo ventilatório, pressão expiratória final positiva (PEEP), fração inspirada de oxigênio (FiO_2), volume corrente (VC), frequência respiratória total (f), tempo inspiratório (T_{ins}), relação PaO_2 e FiO_2 , pressão de pico (P_{pico}) e pressão de platô (P_{plat}), foram obtidos pela observação do ventilador no momento da coleta à beira leito.

- Os dados de gasometria arterial (pH, PaO_2 , $PaCO_2$ e FiO_2 da gasometria) foram obtidos pelo sistema de exames do hospital, o HCMed e checagem de informação em ficha de evolução diária multiprofissional.

A gasometria considerada para os dados de mecânica pulmonar foi a mais próxima da coleta diária, no período da manhã. Realizamos a checagem de FiO_2 do momento da coleta do exame, conferindo horário de coleta e a FiO_2 utilizada. Para

isso, fizemos dupla apuração nas aferições de sinais vitais e parâmetros ventilatórios pelo prontuário da equipe de enfermagem e fisioterapia, ou quando registrado no próprio resultado do exame.

- Os dados de complacência estática e *driving pressure* foram calculados posteriormente utilizando as informações coletadas a partir da observação do ventilador mecânico. Utilizamos o valor de volume corrente, PEEP, pressão de platô e pressão de pico no momento da coleta de dados.

Para a *driving pressure*, utilizamos o seguinte cálculo:

$$\Delta P = \text{pressão de platô} - \text{PEEP}$$

Em modo assistido controlado a volume, consideramos a pressão de platô o valor de pressão de pausa inspiratória maior que dois segundos, suficiente para obter curva de fluxo zerada.

Em modo assistido controlado à pressão, consideramos a pressão de platô o valor de pressão de pico, com tempo inspiratório maior que um segundo, sem sinais de auto PEEP^{37, 38}.

Em modo espontâneo, assumimos o valor de pressão de platô igual o valor de pressão de pausa inspiratória³⁹.

Para a complacência estática (Cest), utilizamos o seguinte cálculo:

$$\text{Cest} = \frac{\text{volume corrente}}{\text{pressão de platô} - \text{PEEP}}$$

- O peso ideal foi obtido indiretamente via calculadora no RedCap, considerando o valor de altura e sexo do paciente⁹, em centímetros, coletado no prontuário eletrônico na evolução da equipe de nutrição. Utilizamos o seguinte cálculo:

$$\text{Para o sexo masculino: peso ideal} = 50 + 0.91(\text{altura} - 152.4)$$

$$\text{Para o sexo feminino: peso ideal} = 45.5 + 0.91(\text{altura} - 152.4)$$

- O dado diário de volume pelo peso predito foi obtido indiretamente através de calculadora no RedCap, que considerou o valor de volume corrente (informação

diária) observado no ventilador no momento da coleta e o peso ideal, já obtido na admissão. Utilizamos o seguinte cálculo:

$$\text{volume pelo peso predito} = \frac{\text{volume corrente}}{\text{peso ideal}}$$

- Os dados de complicações em VM, como pneumotórax, pneumomediastino, pneumoperitônio, enfisema subcutâneo, sepse, hemodiálise e outros foram obtidos pelo prontuário eletrônico ou por questionamento à equipe multiprofissional.

- A utilização de estratégias avançadas para hipoxemia refratária na SDRA como *PEEP table*, recrutamento alveolar, administração de óxido nítrico, posicionamento em pronação foi obtida pelo prontuário e identificada pela data da utilização.

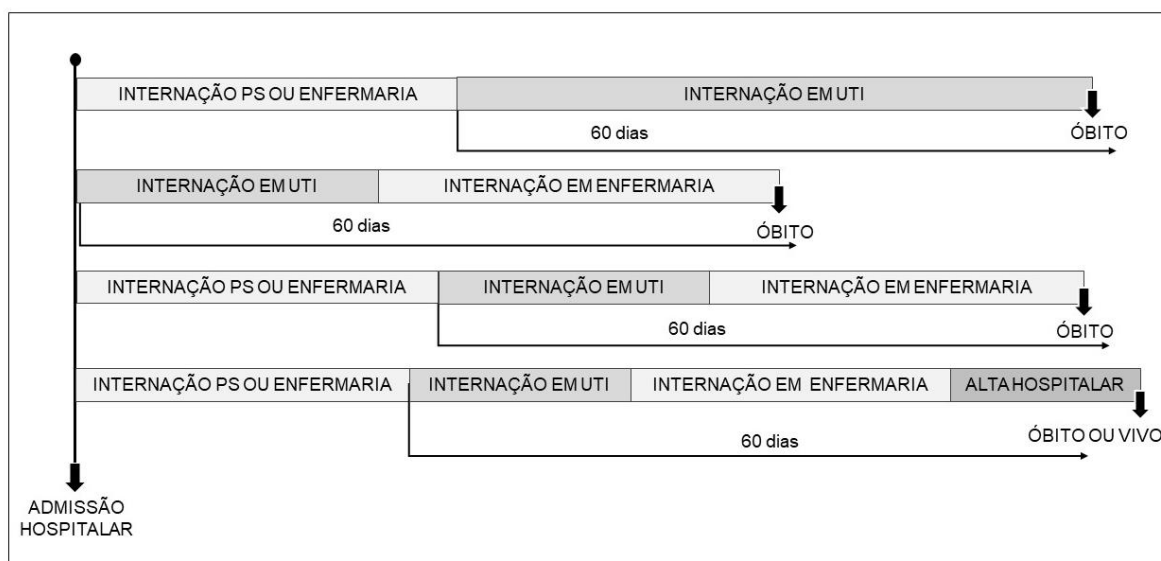
3.6.2 Variáveis de desfecho

A variável sobrevida foi obtida pelas datas de alta hospitalar, óbito e situação: vivo ou óbito em 60 dias a partir da admissão na UTI. As informações foram captadas do prontuário eletrônico e por contato via telefone.

A figura 1 apresenta o fluxograma do tempo de segmento considerado para a análise de sobrevida, nele temos quatro situações representadas. O tempo de segmento contemplou 60 dias a partir da data de admissão na UTI, sendo assim, o paciente poderia ir a óbito na UTI ou ir a óbito na enfermaria ou ir de alta hospitalar, nesse caso, foi verificado a condição após 60 dias da data de admissão na UTI e considerado vivo ou óbito.

Para os casos de alta hospitalar, que não conseguimos a informação se óbito ou vida em 60 dias, consideramos vivo. O tempo de internação hospitalar contemplou a data de admissão hospitalar e data de óbito ou alta hospitalar.

Figura 1 – Fluxograma do tempo de segmento



FONTE: ilustração do próprio autor

3.6.3 Variáveis definidoras do desfecho

- O tempo de ventilação mecânica invasiva foi obtido pelas datas de intubação e data de extubação ou óbito (se o paciente foi a óbito em VM) e, apresentada em dias.

Caso o paciente fosse traqueostomizado o tempo de ventilação mecânica invasiva foi definido pela data de intubação e data de desmame da VM, caracterizado por 48 horas seguidas em nebulização ⁴⁰.

- O tempo de internação em UTI foi obtido pelas datas de admissão em UTI e data de alta ou óbito de UTI, apresentada em dias.

- O tempo de internação hospitalar foi obtido pelas datas de admissão hospitalar e data de alta hospitalar ou óbito e, apresentada em dias.

- O tempo livre de ventilação mecânica foi obtido considerando as datas de intubação, data de extubação, data de óbito e data de alta hospitalar. Conforme recomendado por Yehya e cols. ⁴¹, os dados foram analisados com o início da ventilação mecânica e censurado em 28 dias, dentro de um quadro de risco competitivo, onde a extubação é o principal evento e morte antes da extubação um concorrente. Nos casos de reintubação, consideramos a data da última extubação e

nos casos de ventilação em pacientes traqueostomizados a data de desmame de ventilação, considerando 48 horas.

Consideramos dias livres de ventilação mecânica e, vivo até 28 dias. Se óbito, foi considerado zero dias de ventilação mecânica, se vivo no 28º dia, foi realizada a subtração de 28 pelo número de dias em ventilação mecânica ⁴¹.

3.7 Análise estatística

As análises foram realizadas com auxílio de três softwares, o SPSS (*Statistical Package for Social Science*), o *Python* e o *Rproject*. Para as análises descritiva e comparativa, utilizamos o SPSS (*Statistical Package for Social Science*), para a regressão logística com análise de sobrevida, utilizamos o *Python* e para a análise de sensibilidade, utilizamos o *Rproject*.

Foi realizada a análise descritiva da amostra estudada. As variáveis categóricas foram apresentadas em média \pm desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil. Foram usados número absoluto e porcentagem para algumas características. Para verificar a normalidade dos dados, utilizamos o teste de *Shapiro - Wilk*.

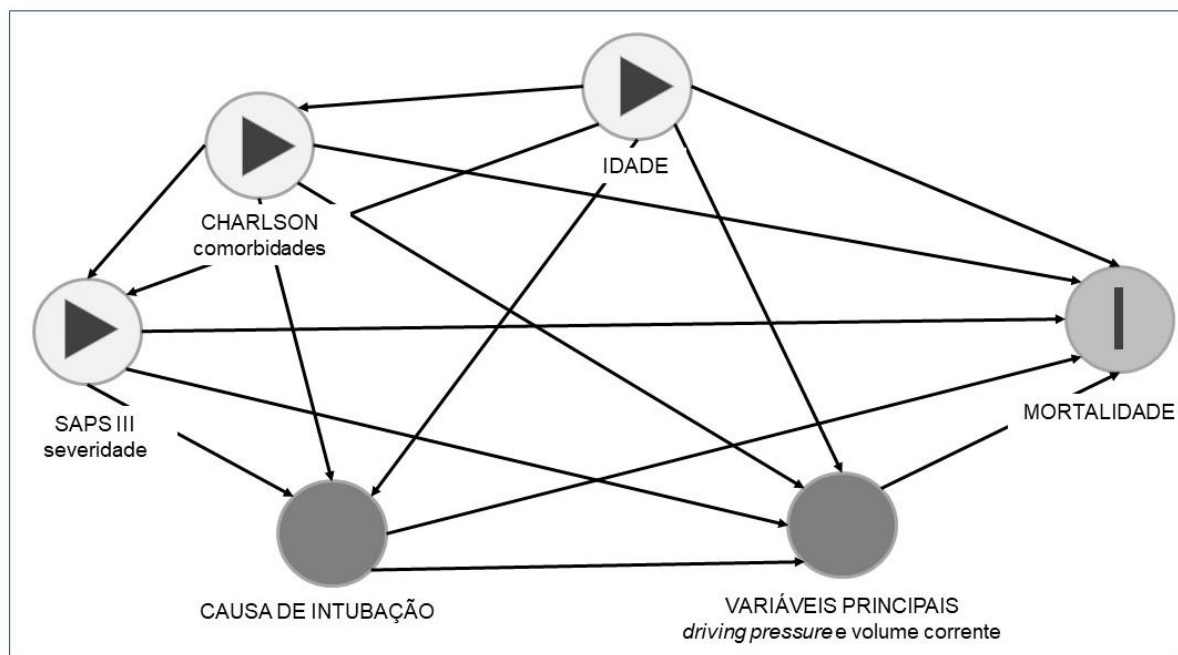
Para a análise, dividimos a amostra em duas partes quanto à mortalidade, em grupo sobrevivente e grupo não sobrevivente. Fizemos a comparação entre os dois grupos. Para as variáveis quantitativas, utilizamos o teste *t* de Student, quando distribuição normal, e o teste de Mann - Whitney quando não normal. Para as variáveis categóricas, foi aplicado o teste Qui - quadrado de Pearson e teste exato de Fisher, conforme apropriado.

Para ilustrar e compreender a sobrevida da amostra, utilizamos o método de Kaplan Meier ⁴², modelo não paramétrico usado para estimar a função de sobrevivência a partir de dados. Por ele, obtivemos a curva de sobrevida da amostra.

Utilizamos o modelo de regressão logística para responder à pergunta principal do nosso estudo. A escolha das variáveis para inclusão no modelo foi realizada a partir de informações da análise univariada e do gráfico acíclico direcionado, representado na figura 2, para lidar com o viés de confusão ⁴³.

Na análise, as variáveis principais e causa de intubação ficaram como ajustadores da mortalidade em relação a SAPS III, índice de Charlson e idade.

Figura 2 - Gráfico acíclico direcionado



FONTE: Imagem gerada a partir da análise no Software *Rproject*.

As variáveis dependentes utilizadas no modelo de regressão foram: *driving pressure* e volume corrente, e as variáveis independentes: SAPS III, índice de Charlson e causa de intubação.

Foi realizada a análise de regressão de Cox, que é um modelo de regressão semi-paramétrico, com objetivo de estudar o óbito ao longo do tempo. O modelo de Cox permite identificar quais são as variáveis independentes que agem de maneira intensificadora, quando analisadas em conjunto, e considera sua significância estatística. As variáveis utilizadas para a análise foram: SAPS III, índice de Charlson, causa de intubação, ΔP e volume corrente.

Fizemos duas análises de sobrevida, uma para a variável *driving pressure* e outra para volume corrente. Para a representação, utilizamos as variáveis em categorias, sem proporcionalidade entre si, e apresentamos a distribuição de cada categoria. Dessa forma, verificamos a atuação conjunta dos possíveis fatores de risco

para sobrevida, com relação às variáveis principais do estudo. Todos os testes são bicaudais, considerando-se significativo um $p < 0,05$.

Para acurar a sensibilidade dos resultados da regressão de Cox, optamos por utilizar o método de particionamento recursivo. Esse modelo tem demonstrado ser bom preditor de acurácia, ele identifica as variáveis por importância sobre o desfecho e fornece a descrição hierárquica das variáveis, medindo o impacto de cada uma no efeito e nas interações^{44, 45}. Para isso, ele realiza a divisão da amostra em subgrupos e aplica múltiplos testes para identificar a relação das variáveis com o desfecho, utilizando o nível de significância de 5% para determinar o limite e seguir para a próxima interação⁴⁶. Apresentamos os resultados através da representação da árvore de classificação.

Em última análise, utilizamos o modelo de Cox para a comparação de dois grupos, caracterizados pela *driving pressure* nos três primeiros dias de VM, em relação ao tempo livre de VM.

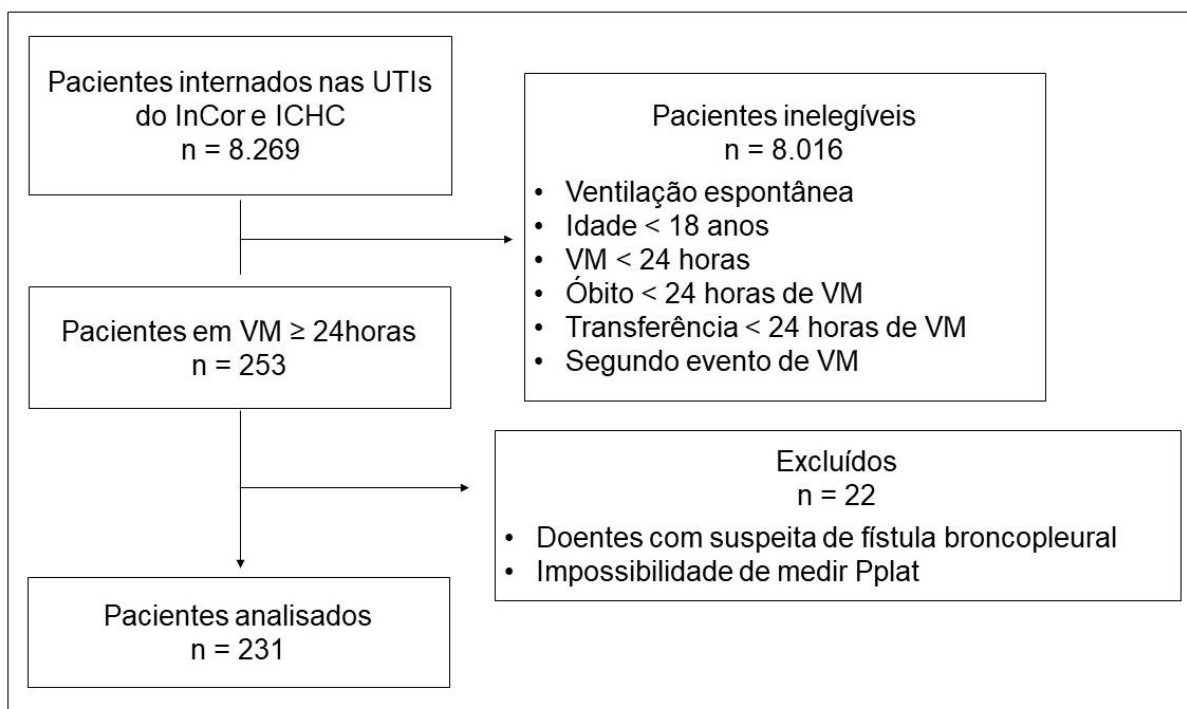
4 RESULTADOS

Durante o período de coleta, totalizando 10 meses no InCor e 3 meses no ICHC, dos pacientes que foram internados nas UTIs de estudo 253 foram ventilados mecanicamente e preencheram os critérios de elegibilidade. Desses, 10 pacientes foram excluídos por suspeita de fístula broncopleurálica, entre eles 9 casos pela presença de pneumotórax, e 1 caso por enfisema subcutâneo com pneumotórax. Essas informações foram obtidas durante o acompanhamento diário e registradas como complicação em VM.

Desses 243 pacientes, 12 foram excluídos por terem sido ventilados em PCV-CMV (modalidade do ventilador mecânico GALILEO - *Hamilton Medical*), modo ventilatório mandatório à pressão controlada, no qual durante a coleta não foi possível obter o tempo inspiratório para garantir o dado de pressão de platô, impossibilitando a análise de variáveis fundamentais para o estudo, como ΔP e C_{est} .

Conferimos também a possibilidade de valores improváveis de pressão de platô, considerando, $P_{plat} \leq PEEP$, porém nenhum caso atendeu a esse critério. O total de 231 pacientes foram avaliados (figura 3).

Figura 3 - Fluxograma do estudo



FONTE: ilustração do próprio autor

4.1 Características gerais da população

Os pacientes apresentaram como características demográficas: maioria do sexo masculino, sendo 58% e idade média de 55 ± 18 anos, com maior idade de 94 anos. A gravidade e severidade dos pacientes foi avaliada através do SAPS III e teve média de 61 ± 17 pontos, com escore máximo de 110 e mínimo de 18 pontos. As comorbidades foram identificadas através do Índice de Comorbidades de Charlson, e apresentação de mediana de 3 [1;4] pontos, com escore máximo de 19 pontos.

A maioria das internações em UTI foi por causa de admissão clínica, representada por 55% e em segundo lugar, por causa cirúrgica, em pós-operatório de urgência, sendo 28% dos casos. Na admissão, a maioria dos pacientes tiveram diagnóstico inicial de causa neurológica, com prevalência de 29%. O local de internação foi registrado por perfil de unidade, 37% das internações ocorreram em UTIs clínicas.

A incidência de pacientes com insuficiência cardíaca e pneumopatias foi similar, com 10% e 11%, respectivamente. A maior causa de pneumopatia foi a doença

pulmonar obstrutiva crônica, com 46% dos casos, e em segundo lugar asma, com 27%. O diagnóstico de SDRA foi registrado em 7% da amostra e de sepse em 5%.

As causas de intubação foram classificadas em 4 grupos principais. As causas de maior incidência, cada uma com 34% dos registros, foram por alterações neurológicas e para procedimentos. Especificamente, 29% dos pacientes foram intubados para realização de cirurgias e 26% por não proteção de vias aéreas.

Em relação às intervenções durante a internação em UTI, 78% dos pacientes foram expostos a sedação, com mediana de 2 [1;5] dias, a exposição máxima correspondeu a 21 dias. Já a utilização de bloqueio neuromuscular foi menor, utilizada em 11% da amostra, por no máximo 10 dias. Grande parte dos pacientes necessitam de drogas vasoativas durante a internação em UTI, sendo registrada em 76% da amostra, porém o tempo de exposição foi breve, com mediana de 2 [1;4] dias.

A internação hospitalar dos pacientes foi caracterizada por tempo longo, com mediana de 20 [10;34] dias. Já a internação em UTI, por mediana de 10 [6;18] dias. O tempo livre de VM em 28 dias, foi curto, com mediana de 11 [0;23] dias.

A mortalidade da amostra foi de 54%, 46% (n=106) dos pacientes foram a óbito durante a internação em UTI. Foram registrados 6 óbitos na enfermaria e 12 pacientes que receberam alta hospitalar, morreram após aproximadamente 60 dias da admissão na UTI.

Em relação ao primeiro dia de ventilação mecânica, os pacientes apresentaram relação PaO_2/FiO_2 pouco abaixo do limite de normalidade, com mediana 257 [162;370], porém, com alteração na Cest, identificada por mediana 36 [28;48] ml/Kg/cmH₂O. Podemos considerar os parâmetros ventilatórios utilizados seguros, com ΔP , de mediana 12 [10;15] cmH₂O, o VC, de mediana de 7.6 [6.6;8.8] ml/Kg e com Pplat, de mediana 19 [16;22] cmH₂O.

A maior parte da amostra foi ventilada por modo assistido e/ou controlado a pressão, correspondente a 71% das ventilações e em segundo lugar, em modo espontâneo, sendo 22% das ventilações.

Poucos pacientes foram submetidos a estratégias avançadas para hipoxemia, a estratégia de maior escolha foi a posição prona, realizada em 50% das situações.

Os dados descritivos completos da amostra estão apresentados nas tabelas abaixo. A tabela 1 apresenta as características clínicas da amostra, a tabela 2 os fatores clínicos da internação em UTI e desfechos da amostra e a tabela 3 apresenta as características da ventilação no primeiro dia de VM.

4.2 Comparação entre os grupos sobrevivente e não sobrevivente, pelas características e fatores clínicos em relação a mortalidade

Para uma análise de investigação de fatores que poderiam se relacionar com mortalidade, a amostra foi dividida em dois grupos, o grupo sobrevivente e o grupo não sobrevivente, conforme características demográficas e características específicas dessa amostra de pacientes críticos. As comparações estão apresentadas a seguir, na tabela 1.

Tabela 1 – Caracterização clínica dos pacientes em ventilação mecânica na admissão à unidade de terapia intensiva, em relação a população total e comparação entre sobreviventes e não sobreviventes.

Variável	Total n = 231	Sobreviventes n = 107	Não sobreviventes n = 124	Valor de p
Idade, média (DP)	55 ± 18	50 ± 17	59 ± 18	< 0.001
Gênero masculino, No (%)	57	59 (55)	73 (59)	0.568
SAPS III, média (DP)	61 ± 17	55 ± 15	66 ± 17	<0.001
Índice de Charlson, mediana (IQR)	3 [1;4]	2 [0;3]	3 [2;5]	<0.001
IMC, mediana (IQR)	25 [22;29]	25 [22;29]	25 [23;28]	0.939
Causa de admissão, No (%)				0.579
Clínico	126 (55)	56 (52)	70 (57)	
PO eletivo	41 (18)	22 (21)	19 (75)	
PO urgência	64 (28)	29 (27)	35 (28)	
Diagnóstico inicial, No (%)				
Neurológico	66 (29)	36 (34)	30 (24)	
Respiratório	50 (22)	22 (21)	28 (23)	
Cardiovascular	51 (22)	28 (26)	23 (19)	
Gastrointestinal	34 (15)	10 (9)	19 (15)	
Outros	30 (13)	11 (10)	19 (15)	
Insuficiência Cardíaca, No (%)	23 (10)	9 (8)	14 (11)	0.466
Pneumopata, No (%)	26 (11)	8 (8)	18 (15)	0.870
DPOC	12 (5)	5 (5)	7 (6)	0.729
Fibrose cística	2 (1)	-	2 (2)	1.000
Doença intersticial	3 (1)	-	3 (2)	0.250
Hipertensão pulmonar	1 (0.5)	-	1 (1)	0.500
Asma	7 (3)	2 (2)	5 (4)	0.454
Diagnósticos de SDRA, No (%)	17 (7)	11 (10)	6 (5)	0.114
Sepse, No (%)	6 (5)	1 (2)	5 (7)	0.410
Tipo de UTI, No (%)				0.057
UTI clínica	86 (37)	42 (39)	44 (35)	
UTI cirúrgica	67 (29)	27 (25)	40 (32)	
UTI traumatologia	44 (19)	20 (19)	24 (19)	
UTI cardiovascular	34 (15)	18 (17)	16 (14)	
Causas de intubação, No (%)				0.256
Alterações neurológicas	78 (34)	31 (29)	47 (38)	
Insuficiência respiratória	64 (28)	28 (26)	36 (29)	

Continua

Continuação

Variável	Total n = 231	Sobreviventes n = 107	Não sobreviventes n = 124	Valor de p
Parada cardiorrespiratória	10 (4)	6 (6)	4 (3)	
Procedimentos	78 (34)	42 (39)	36 (29)	
Causas específicas de intubação, No (%)				0.153
Cirurgia	66 (29)	37 (35)	29 (24)	
Não proteção de vias aéreas	59 (26)	21 (20)	38 (31)	
IRespA em pneumopata	19 (8)	6 (6)	13 (11)	
IRespA em não pneumopata	31 (14)	19 (18)	12 (10)	
Obstrução de vias aéreas	1 (0.5)	1 (1)	-	
Exames	8 (4)	4 (4)	4 (3)	
IAM	13 (6)	5 (5)	8 (7)	
Traumatismo cranioencefálico	14 (6)	8 (8)	6 (5)	
Acidente vascular cerebral isquêmico	2 (1)	1 (1)	1 (1)	
Acidente vascular cerebral hemorrágico	3 (1)	2 (2)	1 (1)	
Causas não descritas	10 (4)	3 (3)	7 (6)	

SAPS III: escore fisiológico agudo simplificado, IMC: índice de massa corpórea, PO: pós-operatório, DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica, SDRA: síndrome do desconforto respiratório agudo, IRespA: insuficiência respiratória aguda, IAM: infarto agudo do miocárdio. Para as variáveis quantitativas foram aplicados os testes *t* de Student e teste Mann-Witney e para as variáveis categóricas foi aplicado o teste Qui-quadrado.

Na caracterização clínica demográfica, três variáveis apresentaram diferença entre os grupos, foram elas: idade, SAPS III e índice de comorbidades de Charlson.

Em relação à idade, pacientes mais novos estavam no grupo sobrevivente (50 ± 17 anos vs 59 ± 18 anos; $p < 0.001$), no qual, a maior idade desse grupo foi de 84 anos, e no grupo não sobrevivente, a maior idade foi 94 anos.

O SAPS III, escore de severidade, apresentou menor pontuação nos pacientes sobreviventes (55 ± 15 vs 66 ± 17 ; $p < 0.001$). A maior pontuação do grupo sobrevivente foi 89 e a menor 18, enquanto no grupo não sobrevivente a maior foi 110 e a menor pontuação foi 30.

O índice de comorbidades de Charlson, apresentou comportamento semelhante, com menor pontuação nos pacientes sobreviventes em relação aos não sobreviventes ($2[0;3]$ vs $3[2;5]$; $p < 0.001$). No grupo sobrevivente, a maior pontuação

foi de 8 pontos e no grupo não sobrevivente 18 pontos, em ambos a menor pontuação foi zero.

As demais variáveis de caracterização clínica não apresentaram diferença significativa entre os pacientes sobreviventes e os não sobreviventes, porém, para detalhar a população em estudo é possível observar a prevalência das seguintes características.

A presença de SDRA foi descrita em maioria no grupo sobrevivente, com prevalência de 10% (n = 11), no grupo não sobrevivente, foi de 5% (n = 6).

Observando as características de cada grupo, é possível observar que a amostra sobrevivente apresentou prevalência de internação em UTIs clínicas 39% (n = 42). Neste grupo, a maior causa de intubação foi para procedimentos 39% (n = 42), especificamente, para realização de cirurgias 35% (n = 37).

Já na amostra não sobrevivente, a prevalência de internações foi em UTIs clínicas 35% (n = 44) e UTIs cirúrgicas 32% (n = 40). Neste grupo, a três causas de intubação foram prevalentes, são elas: por alterações neurológicas 38% (n = 47), por insuficiência respiratória 29% (n = 36) e para procedimentos 29% (n = 36), especificamente, em situações de não proteção de vias aéreas 31% (n = 38) e para realização de cirurgias 24% (n = 29).

A seguir, a tabela 2 mostra a caracterização de toda população em relação aos aspectos clínicos e desfechos da internação em UTI.

Tabela 2 - Caracterização dos pacientes pelos aspectos da internação em unidade de terapia intensiva e desfechos clínicos, em relação a população total e comparação entre sobreviventes e não sobreviventes.

Variável	Total n = 231	Sobreviventes n = 107	Não sobreviventes n = 124	Valor de p
Uso de sedação, No (%)	180 (78)	76 (71)	104 (84)	-
dias de sedação, mediana, (IQR)	2 [1;5]	1 [0;5]	2 [1;5]	0.067
Uso de bloqueio neuromuscular, No (%)	27 (11)	8 (7)	21 (16)	-
dias de bloqueio neuromuscular, mediana, (IQR)	0.4 ± 1.5	0.3 ± 1.1	0.6 ± 1.7	0.115
Uso de DVA, No (%)	175 (76)	64 (59)	112 (90)	-
dias de DVA, mediana, (IQR)	2 [1;4]	1 [0;4]	2 [0;4]	<0.001
Reintubação, No (%)	42 (18)	15 (14)	27 (21)	0.128
Tempo de internação, mediana, dias, (IQR)	20 [10;34]	26 [16;41]	14 [8;26]	<0.001
Tempo em UTI, mediana, dias (IQR)	10 [6;18]	13 [8;20]	8 [4; 15.5]	<0.001
Tempo em VM, mediana, dias, (IQR)	4.7 [2.13; 8.4]	4 [2;8]	5 [2;9]	0.268
Tempo livre de VM, mediana, dias, (IQR)	11 [0;23]	23 [18;26]	0 [0;0]	<0.001
Mortalidade, No (%)	124 (54)	-		
Óbito após alta hospitalar, No (%)	12 (5)	-	12 (10)	

DVA: droga vasoativa, UTI: unidade de terapia intensiva, VM: ventilação mecânica. Para as variáveis quantitativas foram aplicados os testes *t* de Student e teste de Mann – Whitney e para as variáveis categóricas foi aplicado o teste Qui – quadrado.

Na comparação entre os grupos, o uso de drogas vasoativas apresentou diferença entre os grupos ($p < 0.001$). No grupo não sobrevivente, 90% ($n = 112$) dos pacientes, em algum momento utilizaram drogas vasoativas, no grupo sobrevivente, menos pacientes necessitam desse tipo de medicação, mas ainda, 59% ($n = 64$), utilizaram. Em dias, os pacientes que não sobreviveram usaram por mais tempo, sendo o número máximo de 21 dias, enquanto no grupo sobrevivente o número máximo foi de 11 dias em uso de drogas vasoativas.

O grupo não sobrevivente também apresentou mais uso de sedação, bloqueio neuromuscular e maior número de reintubação, porém não foi observado diferença significativa entre os grupos.

O tempo de internação hospitalar foi descrito em dias e apresentou diferença entre os pacientes que sobreviveram e os que não sobreviveram (26[16;41] dias vs 14[8;26] dias; $p < 0.001$). O tempo máximo de internação hospitalar foi de 128 dias, no grupo sobrevivente e no grupo não sobrevivente foi de 112 dias.

O tempo de permanência em UTI também apresentou diferença entre os grupos (13[8;20] dias vs 8[4;15.5] dias; $p<0.001$), sendo maior o tempo de permanência dos pacientes que sobreviveram. Porém, o tempo máximo de internação na UTI foi registrado no grupo não sobrevivente, de 85 dias, enquanto no grupo sobrevivente o tempo máximo foi de 65 dias.

O grupo não sobrevivente apresentou maior tempo em ventilação mecânica, sem diferença entre os grupos. A maior duração de ventilação mecânica foi de 62 dias, no grupo não sobrevivente, enquanto no grupo sobrevivente, foi de 55 dias.

O tempo livre de ventilação mecânica foi avaliado considerando 28 dias após o início da ventilação mecânica e apresentou diferença entre os grupos (23[18;26] dias vs 0[0;0]; $p<0.001$), o grupo não sobrevivente apresentou nenhum ou menos dias livres de ventilação mecânica, porém tivemos registro de 27 dias livres de VM no grupo não sobrevivente.

A seguir, a tabela 3 apresenta a caracterização da amostra em relação às variáveis de ventilação mecânica.

Tabela 3 – Caracterização da população pelas variáveis de ventilação mecânica no primeiro dia de ventilação, em relação a população total e comparação entre sobreviventes e não sobreviventes.

Variável	Total n = 231	Sobreviventes n = 107	Não sobreviventes n = 124	Valor de p
Relação PaO ₂ /FiO ₂ , mediana (IQR)	257 [162; 370]	297 [170; 505]	240 [148; 345]	0.113
Cest, mediana (IQR), ml x cmH ₂ O	36 [28; 48]	35 [28; 47]	37 [29; 49]	0.771
pH, mediana (IQR)	7.36 [7.28; 7.41]	7.36 [7.30; 7.41]	7.34 [7.25; 7.41]	0.288
PaCO ₂ , mediana (IQR), mmHg	40 [34.5; 44.8]	41.4 [35.6; 45.2]	38.6 [32.9; 44.0]	0.051
ΔP, mediana (IQR), cmH ₂ O	12 [10; 15]	12 [10; 15]	12 [10; 15]	0.484
VC pelo peso predito, mediana (IQR), ml/Kg	7.6 [6.6; 8.8]	7.5 [6.5; 8.7]	7.6 [6.6; 8.8]	0.904
Pplat, mediana (IQR), cmH ₂ O	19 [16; 22]	19 [17; 22]	19 [16; 22]	0.739
PEEP, mediana (IQR), cmH ₂ O	6 [6; 8]	6 [6; 8]	6 [6; 8]	0.300
Frequência respiratória, mediana (IQR), bpm	20 [16; 24]	19 [16; 24]	20 [18; 24]	0.169
Modo ventilatório				0.517
Modo espontâneo, No (%)	51 (22)	27 (25)	24 (19)	-
Modo A/C à pressão e SIMV/PC, No (%)	163 (71)	73 (68)	90 (73)	-
Modo A/C à volume, SIMV/VC e PRVC, No (%)	17 (7)	7 (7)	10 (8)	-
Estratégias avançadas, No (%)	10 (4)	5 (5)	5 (5)	1
Recrutamento alveolar	2 (20)	1 (3)	1 (2)	1
PEEP table	0			
Pronação	5 (50)	3 (9)	2 (3)	0.333
Óxido nítrico	1 (10)	0	1 (2)	1
ECMO	1 (10)	0	1 (2)	1

Cest: complacência estática pulmonar, ΔP: *driving pressure*, VC: volume corrente, Pplat: pressão de platô, PEEP: pressão expiratória ao final da expiração, NO = óxido nítrico, ECMO: oxigenação por membrana extracorpórea. Para as variáveis quantitativas foram aplicados os testes *t* de Student e teste de Mann – Whitney e para as variáveis categóricas foi aplicado o teste Qui – quadrado.

Foi realizada a análise referente aos parâmetros de VM no primeiro dia de ventilação dos pacientes em estudo. Nenhuma variável apresentou diferença entre os pacientes que sobreviveram e não sobreviveram ao nível de significância de 0.05.

Para a comparação entre os grupos, as variáveis principais do estudo, ΔP e volume corrente pelo peso predito, foram utilizadas como variáveis quantitativas.

O menor valor de relação PaO₂/FiO₂ no grupo sobrevivente foi de 57, enquanto no grupo não sobrevivente de 42. O maior valor de ΔP foi de 34 cmH₂O, no grupo não sobrevivente, o maior valor do grupo sobrevivente foi de 27 cmH₂O. Em relação ao

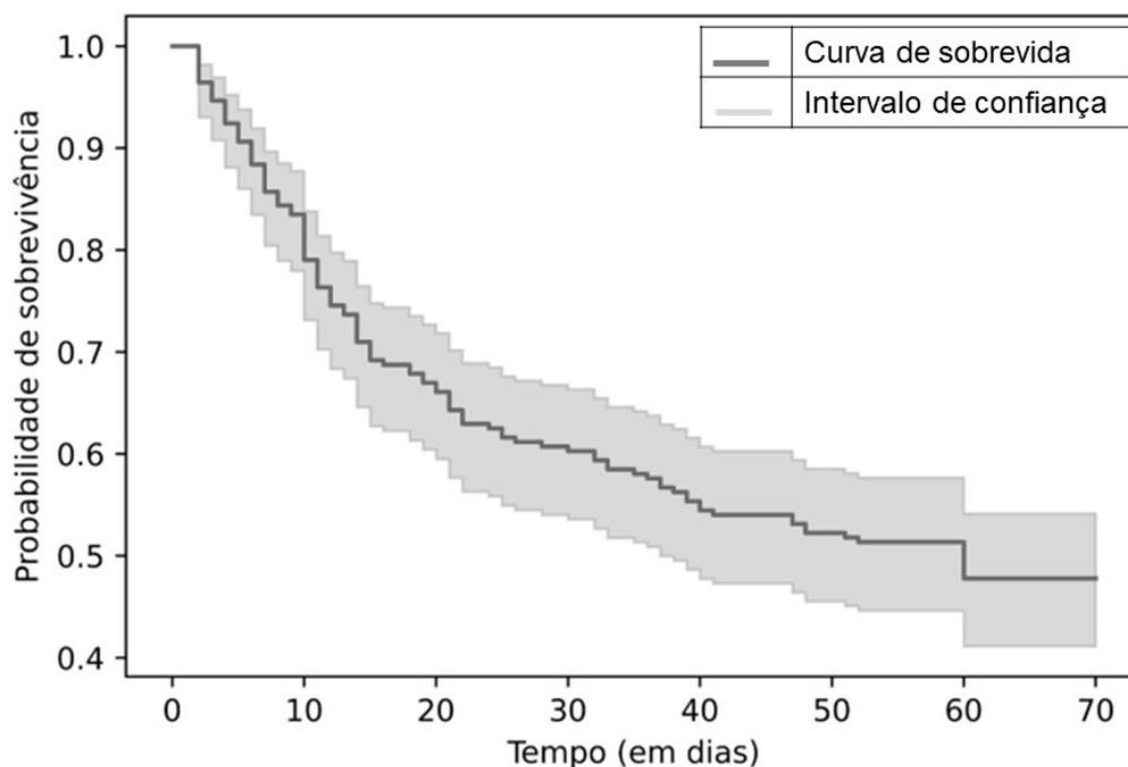
volume corrente, o maior valor no grupo sobrevivente foi de 18 ml/Kg, enquanto no grupo não sobrevivente foi de 15 ml/Kg. O valor máximo de Pplat foi do grupo não sobrevivente, de 40 cmH₂O, enquanto no grupo sobrevivente foi de 32 cmH₂O. E o maior valor de PEEP utilizado foi de 18 cmH₂O, no grupo não sobrevivente, o valor máximo nos sobreviventes foi de 16 cmH₂O.

A modalidade ventilatória mais usada em ambos os grupos foi o modo assistido controlado à pressão. Em relação às estratégias avançadas para hipoxemia, no grupo sobrevivente a mais utilizada foi a pronação.

4.3 Análise de sobrevida da amostra em relação a *driving pressure* e ao volume corrente ajustado pelo peso predito

Para responder à pergunta do nosso estudo, buscamos compreender a sobrevida da nossa amostra e os fatores que se relacionam com ela. A figura 4 representa a curva de sobrevida da população em estudo. A curva de sobrevivência apresentada é uma exibição visual do tempo previsto do modelo para a sobrevida dos pacientes, juntamente com as curvas de intervalo de confiança de 95%. O eixo horizontal mostra o tempo de seguimento em dias. O eixo vertical mostra a probabilidade de sobrevivência. Assim, qualquer ponto da curva de sobrevivência mostra a probabilidade de sobrevida ao longo do tempo.

Figura 4 - Representação gráfica da curva de sobrevida da amostra



Legenda: Estimativa de sobrevida em 60 dias pela curva de Kaplan – Meier, com as curvas de intervalo de confiança de 95%, para pacientes adultos, em relação ao primeiro dia de ventilação mecânica.

Para compreender se as variáveis principais, ΔP e VC ajustado pelo peso predito, apresentaram interferência na sobrevida da nossa amostra, realizamos a regressão logística. O comportamento da ΔP e do VC foram avaliados separadamente, colocando nos modelos as variáveis SAPS III e índice de Charlson que foram as variáveis significativas na análise univariada e a variável causa de intubação, não significativa na análise univariada.

Observamos na regressão de Cox, que a ΔP (RR1.04 (0.99-1.08), $p=0.09$) não apresentou influência na sobrevida, no modelo, o SAPS III (RR1.03 (1.01-1.04), $p<0.005$) e índice de Charlson (RR1.16 (1.08-1.24), $p<0.005$) foram associados à sobrevida. O modelo está apresentado a seguir na Tabela 4.

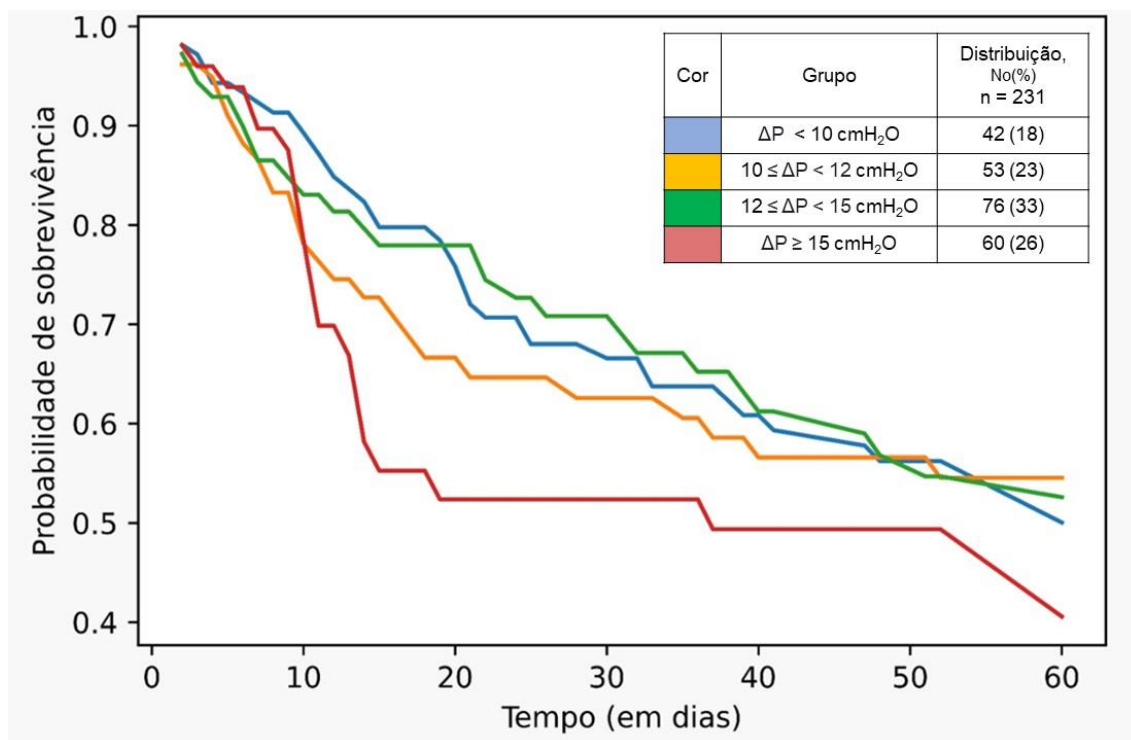
Tabela 4 – Modelo de regressão multivariada de Cox, com risco relativo e intervalo de confiança de 95% para *driving pressure* em relação a sobrevida de pacientes no primeiro dia de ventilação mecânica.

Variável	RR	IC95%	Valor de <i>p</i>
SAPS III	1.03	1.01 – 1.04	< 0.005
Índice de Charlson	1.16	0.21 – 1.08	< 0.005
Causa de IOT			
Neurológica	0.16	0.02 – 1.02	0.070
Respiratória	0.08	-0.46 – 0.01	0.020
Parada cardiorrespiratória	0.06	-0.60 – 0.01	0.010
Procedimentos	0.06	-0.70 – 0.01	0.010
ΔP	1.04	0.08 – 0.99	0.09

IC95%: Intervalo de confiança de 95%, SAPS III: escore fisiológico agudo simplificado, versão 3, IOT: intubação orotraqueal, ΔP : *driving pressure*, RR: risco relativo

Para a representação gráfica da curva de sobrevida e comportamento da ΔP , apresentamos a variável em forma categórica, dividindo em quatro grupos, sem proporcionalidade entre si. Utilizamos os valores limites com base nos valores apresentados na literatura ^{15, 17, 18}. Dessa forma, podemos observar separadamente as curvas de sobrevida. Abaixo, a Figura 5 apresenta as curvas de sobrevida para os valores de ΔP . A intersecção das curvas demonstra que a variável ΔP não apresentou influência sobre a sobrevida da amostra em estudo.

Figura 5 - Sobrevida em função da *driving pressure* no primeiro dia de ventilação mecânica



Legenda: Curva de sobrevida por Modelo de Cox; ΔP : *driving pressure*

A variável VC ajustado para o peso predito, apresentou resultado similar. Observamos na regressão de Cox, que o VC (RR0.98 (0.90-1.07), $p=0.66$) não apresentou influência na sobrevida, no modelo, o SAPS III (RR1.03 (1.02-1.04), $p<0.005$) e índice de Charlson (RR1.16 (1.08-1.23), $p<0.005$) foram associados à sobrevida. O modelo está apresentado a seguir na Tabela 5.

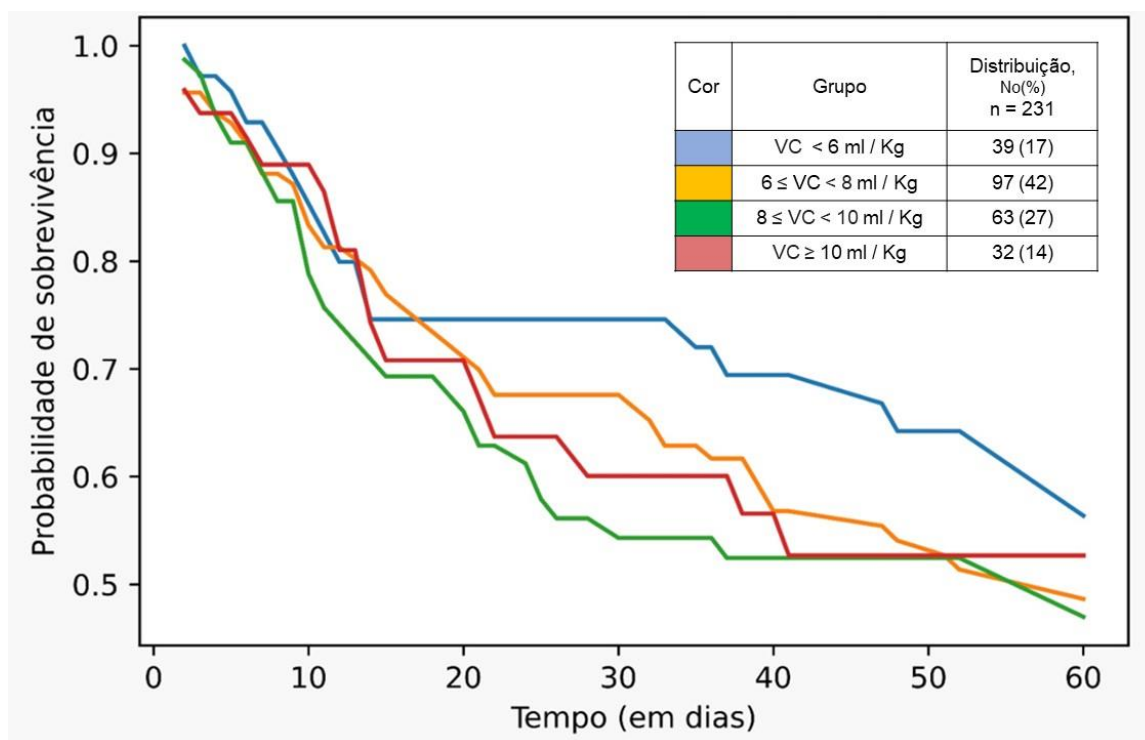
Tabela 5 – Modelo de regressão multivariada de Cox, com risco relativo e intervalo de confiança de 95% para volume corrente ajustado para o peso predito em relação a sobrevida de pacientes no primeiro dia de ventilação mecânica.

Variável	RR	IC95%	Valor de <i>p</i>
SAPS III	1.03	1.02 – 1.04	< 0.005
Índice de Charlson	1.16	1.08 – 1.23	< 0.005
Causa de IOT			
Neurológica	0.16	0.02 – 1.24	0.080
Respiratória	0.09	0.01 – 0.68	0.020
Parada cardiorrespiratória	0.06	0.01 – 0.57	0.010
Procedimentos	0.07	0.01 – 0.52	0.010
VC ajustado para o peso predito	0.98	0.90 – 1.07	0.660

IC95%: Intervalo de confiança de 95%, SAPS III: escore fisiológico agudo simplificado, versão 3, IOT: intubação orotraqueal, VC: volume corrente, RR: risco relativo

Para a representação gráfica da curva de sobrevida e comportamento do VC ajustado para o peso predito, apresentamos a variável em forma categórica, dividindo em quatro grupos, sem proporcionalidade entre si. Utilizamos os valores limites com base nos valores apresentados na literatura ^{8, 26, 27}. Dessa forma, podemos observar separadamente as curvas de sobrevida. Abaixo, a Figura 6 apresenta as curvas de sobrevida para os valores de VC. A intersecção das curvas demonstra que a variável VC ajustado pelo peso predito, não apresentou influência sobre a sobrevida da amostra em estudo.

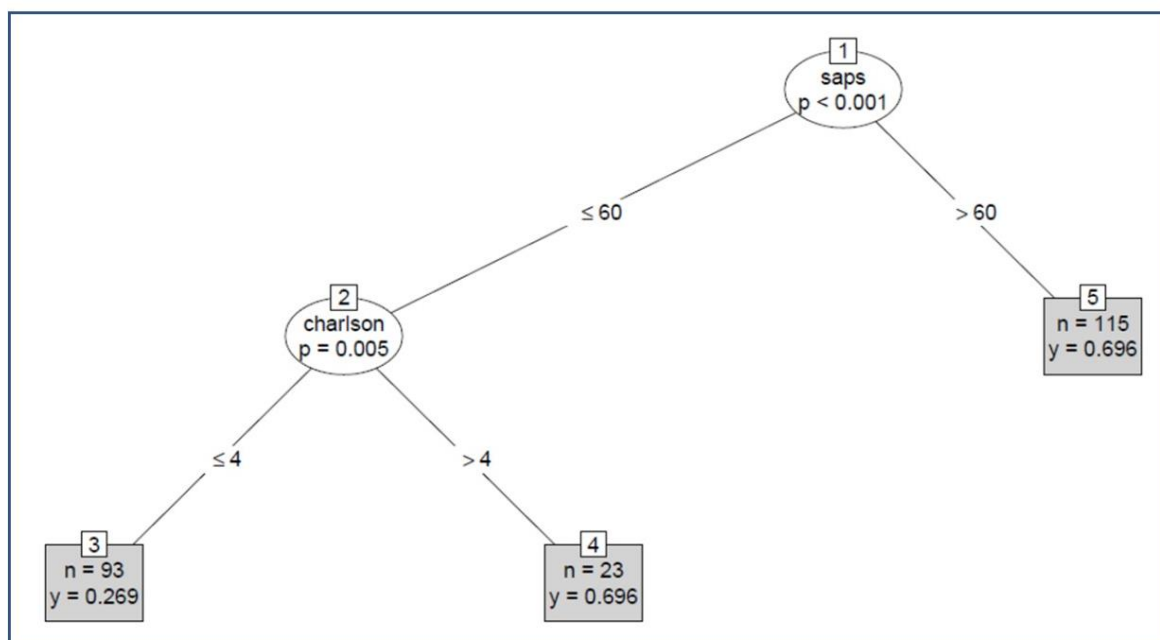
Figura 6 - Sobrevida em função do volume corrente ajustado para o peso predito no primeiro dia de ventilação mecânica



Legenda: Curva de sobrevida por Modelo de Cox; ΔP : *driving pressure*

Foi realizada análise de sensibilidade para fomentar os resultados encontrados. Utilizamos o modelo de particionamento recursivo, com as variáveis SAPS III, índice de Charlson, ΔP e volume corrente, representado, na Figura 7. O modelo demonstra que o SAPS III muito alto, maior que 60, está associado à grande chance de morrer (70%), quando o SAPS III é menor que 60, o índice de Charlson alto, maior ou igual a 4, passa a ser associado à grande chance de morrer. Quando ambos, SAPS III e índice de Charlson são baixos, a chance de morrer é baixa. Em nenhum momento do particionamento foi identificado a ΔP ou o VC, nem nas situações de baixa severidade e poucas comorbidades, indicando que para essa amostra as variáveis não modulam a chance de morrer.

Figura 7 - Particionamento recursivo para *driving pressure* e volume corrente ajustado para o peso predito no primeiro dia de ventilação mecânica



Legenda: SAPS III: escore de fisiologia aguda simplificado (*Simplified acute physiology score*), versão 3, Charlson: Índice de comorbidades de Charlson.

Em última análise, observamos os três primeiros dias de ventilação mecânica da amostra, em relação aos valores de ΔP . Separamos os pacientes em dois grupos. O grupo A corresponde aos pacientes em que o valor da ΔP se manteve o mesmo ou aumentou do primeiro para o terceiro dia, o grupo B corresponde aos pacientes em que o valor da ΔP diminuiu do primeiro para o terceiro dia. Para a análise, excluímos os pacientes que foram a óbito entre 24 e 48h de VM, sendo 3 casos no grupo A e 1 caso no grupo B.

Analisamos a mortalidade por grupo e realizamos a comparação entre eles em relação ao tempo livre de VM, aplicando o teste LogRank. Na análise, não foi observado diferença significativa no tempo livre de ventilação em relação aos dois grupos ($p = 0.310$). A seguir, a tabela 6 apresenta a distribuição da mortalidade entre os grupos e a comparação entre eles em relação ao tempo livre de ventilação mecânica.

Tabela 6 – Distribuição da mortalidade e comparação em relação ao tempo livre de ventilação mecânica para os grupos A e B pela *driving pressure* nos três primeiros dias de ventilação mecânica.

Variável	Grupo A n = 110	Grupo B n = 117	Teste de Log Rank	
			Estatística de teste	Valor de <i>p</i>
Mortalidade, No (%)	63 (57)	54 (46)	-	-
Tempo livre de VM, mediana (IQR)	0 (0; 2.05)	15 (12.93; 17.06)	1.05	0.310

Grupo A = pacientes em que o valor da ΔP se manteve o mesmo ou aumentou do primeiro para o terceiro dia de VM. Grupo B = pacientes em que o valor da ΔP diminui do primeiro para o terceiro dia de VM. VM = ventilação mecânica, ΔP = *driving pressure*

5 DISCUSSÃO

Este estudo analisou a sobrevida de uma coorte de 231 pacientes sob ventilação mecânica invasiva em relação a duas variáveis de ventilação, a *driving pressure* e o volume corrente. Nossos resultados demonstraram que ambas as variáveis não influenciaram na sobrevida. Considerando uma coorte brasileira, em centro único, de pacientes internados em unidades de terapia intensiva, que estiveram em ventilação mecânica por mais de 24 horas.

Nossos resultados confirmam os achados de coortes maiores, de centro único³⁰ e multicêntricos^{31, 47}. Entretanto, encontramos que a severidade e comorbidades foram determinantes na sobrevida dessa coorte.

5.1 Variáveis associadas com sobrevida

Na população do estudo, a mortalidade encontrada foi de 54%. A mortalidade hospitalar está associada às características apresentadas no momento da admissão, segundo Knaus WA e cols.⁴⁸ esses fatores são: gravidade da doença aguda, idade, comorbidades, tipo de cirurgia, entre outros. As nossas análises encontraram que a mortalidade dos pacientes estudados, foi associada principalmente aos fatores de risco identificados no momento da admissão na UTI, que foram: severidade, comorbidades e idade, assim como apresentado pelo grupo previamente citado.

A nossa amostra foi caracterizada por fatores de risco elevados para mortalidade. Nossos pacientes apresentaram idade média de 55 anos, índice de severidade alto, com média de 61 no SAPS III, e comórbidos, identificado por mediana de 3 no índice de comorbidades de Charlson.

A mortalidade da nossa população foi alta, pois o SAPS III de 61 prevê mortalidade hospitalar de aproximadamente 50%³⁵, pouco menor que a encontrada no nosso estudo, o valor da média do SAPS III no grupo não sobrevivente foi de 66 ± 17 pontos.

Buscando comparar nossa amostra com coortes nacionais, encontramos o estudo de Netto, CB. e cols.⁴⁹ com tamanho amostral similar ao nosso. Nele a

mortalidade foi de 50.9%, com SAPS III de menor valor, 49.9; seu critério de inclusão foi semelhante ao presente estudo, porém excluiu pacientes com diagnósticos de SDRA nas primeiras 48h de VM. O que poderia justificar a menor mortalidade em comparação ao nosso estudo, visto que, incluímos a avaliação de pacientes com SDRA, que podem apresentar mais risco de mortalidade.

Outro estudo, retrospectivo, que avaliou o SAPS III de todos os pacientes admitidos em um hospital terciário na mesma cidade do nosso estudo, incluiu 1413 pacientes, com e sem suporte ventilatório, nessa amostra o SAPS III foi de 45.62 ± 15.67 ⁵⁰. A mortalidade dessa amostra foi baixa, porém sabe-se que a ventilação mecânica está associada a piores desfechos, como complicações pulmonares e a pior prognóstico, principalmente quando somada ao tempo de ventilação prolongada, sepse e idade avançada^{6, 7, 27, 51}, fatores presentes no nosso estudo.

A idade também foi uma variável que apresentou diferença entre os pacientes que sobreviveram e não sobreviveram. Em relação à faixa etária, estudos de ventilação mecânica apresentam associação com mortalidade para idades acima de 60 anos^{31, 33}. Esteban e cols.⁵² avaliaram a ventilação mecânica, e encontraram que a idade é fator de risco para mortalidade. Eles encontraram a associação para pacientes com idade acima de 40 anos. Na amostra, o grupo não sobrevivente apresentou idade média de 59 ± 18 anos, contemplando as faixas etárias com fator de risco para a literatura.

De forma geral, estudos sobre ventilação mecânica apresentam a severidade e comorbidades como fatores de risco para mortalidade. Utilizamos essas variáveis por sua influência direta no nosso desfecho. Assim, foi possível compreender a influência da *driving pressure* e volume corrente, na sobrevida da nossa amostra. Utilizamos a severidade e comorbidades como ajustadores das análises, ou seja, foram variáveis consideradas para compreender o valor de outros fatores de risco, inobstante a elas.

Nossos resultados mostraram que a *driving pressure* e volume corrente não foram associados à sobrevida. Na análise de sensibilidade encontramos que, se os pacientes apresentarem escore de severidade e comorbidades altos, SAPS II > 60 ou SAPS III < 60 e ICC > 4, a chance de morrer é independente dos valores de ΔP e volume corrente utilizados na ventilação mecânica.

Outras variáveis apresentaram diferença entre os pacientes que sobreviveram e não sobreviveram, como o uso de drogas vasoativas. Na amostra, o uso foi maior no grupo não sobrevivente, assim como o tempo de exposição a esse tipo de medicação. Os pacientes que estiveram sob uso de DVA passaram cerca de 2 dias, o que não caracteriza uso prolongado, porém 75% dos pacientes fizeram uso, 90% deles do grupo não sobrevivente.

O uso de DVA na UTI é fundamental para estabilização do paciente, seja ele clínico, cirúrgico ou neurológico, porém o uso prolongado está associado a efeitos adversos e a mortalidade ^{53, 54}. Embora o tempo de uso na amostra não caracterize uso prolongado de droga vasoativa, a associação pode sugerir maior gravidade desses pacientes.

Na nossa coorte, o tempo de internação hospitalar e o tempo de internação em UTI, apresentaram diferença entre os pacientes que sobreviveram e não sobreviveram. De forma que, as durações mais longas foram no grupo sobrevivente.

Não podemos compreender o tempo de internação como fator protetor na mortalidade, afinal o paciente que passa por internamento longo está suscetível ao desenvolvimento de delirium, infecção hospitalar, fraqueza muscular adquirida, alterações psicológicas. Esses fatores interferem no retorno desses pacientes à sociedade, geram aumento do custo financeiro, apresentam aumento de chance de mortalidade após alta e dificuldade ou não retorno às atividades laborais ^{55, 56}. Para a nossa amostra, podemos dizer que, aqueles que morreram tiveram esse desfecho em tempo menor de internamento. Enquanto os pacientes sobreviventes, passaram por tempo de internação longos e possíveis consequências desse período.

O uso de sedação associado a mortalidade ainda é controverso na literatura, há estudos que encontraram a relação de sedação e bloqueio neuromuscular com piores desfechos, incluindo mortalidade ⁵⁷. Nossos resultados não encontraram diferença entre os pacientes que sobreviveram e não sobreviveram, porém apresentamos uso de bloqueio neuromuscular semelhante a um estudo multicêntrico de pacientes com SDRA. Eles buscaram comparar o uso precoce de sedação profunda (uso de bloqueador neuromuscular) com sedação convencional, eles não encontraram diferença na mortalidade, mas o uso foi associado a complicações clínicas ⁵⁸.

Nesse estudo o uso de bloqueio neuromuscular apresentado no grupo controle foi de aproximadamente 15%. Na nossa amostra, foi de 11%. O uso dessas medicações são fatores de risco para o desenvolvimento de fraqueza muscular adquirida⁵⁹. Sabemos que para pacientes críticos, com escore de severidade alto, a fraqueza muscular adquirida aumenta o tempo de internação hospitalar, complicações clínicas e mortalidade⁶⁰.

Nossos achados poderiam fomentar, no tratamento de pacientes graves e comórbidos, o controle de outros fatores de risco para mortalidade, valorizando: a ventilação espontânea⁶¹, o desmame da VM, desmame de sedação⁶², reabilitação física⁶³, medidas de controle de infecção hospitalar, cuidado com acidose^{24, 60, 64}. E aplicação de estratégias para melhorar o prognóstico e a qualidade de vida, como reabilitação funcional, psicoterapia e fonoterapia⁶³.

5.2 Variáveis de ventilação mecânica e a relação com sobrevida

A busca por valores limites nos parâmetros de ventilação mecânica é uma forma de nortear a prática clínica, a fim de oferecer ao paciente o melhor cuidado e segurança. A ventilação mecânica protetora é fundamental no tratamento da SDRA, o cuidado com a *driving pressure* e volume corrente são entendidos como essenciais no manejo da doença. Pois, estes valores nos auxiliam na proteção pulmonar e na avaliação da gravidade da lesão. É genuína a busca de fatores de ventilação mecânica para pacientes sem SDRA.

Nesta síndrome, a complacência pulmonar está relacionada à lesão pulmonar e à sobrevida¹⁸. O paciente apresenta alteração da complacência que reflete diretamente no valor da ΔP , porém, não é possível estender essa relação aos pacientes sem SDRA.

Na amostra, o valor da complacência pulmonar foi abaixo da normalidade, com mediana de 36 [28;48] ml/cmH₂O, o que poderia influenciar na decisão sobre o manejo da ventilação, influenciando os profissionais na escolha por ventilação mecânica protetora. Ainda assim, a associação com sobrevida não foi encontrada para nenhuma das variáveis, tanto Cest, quanto ΔP . Schmidt e cols.³⁰, defendem que a não

associação da ΔP com a mortalidade de pacientes sem SDRA deveria ser esperada, uma vez que a complacência pulmonar não é um fator de risco nesses pacientes.

Simonis e cols.³¹ em uma das análises do estudo PRoVENT encontraram que valores altos de P_{pico} foram associados a mortalidade na UTI e mortalidade hospitalar, porém o mesmo estudo não encontrou associação da ΔP com mortalidade hospitalar. Eles suspeitaram que o tamanho da amostra, de 343 pacientes, influenciou no resultado, assim como o uso de VC baixo, 7.9 (6.8–9.1) ml/Kg, levando a valores menores de ΔP , 12 (9–15) cmH₂O. A nossa amostra também foi pequena e os valores de ΔP e VC, semelhantes a esse estudo.

O estudo previamente mencionado de Schmidt e cols.³⁰, com tamanho amostral maior, buscou a associação da *driving pressure* com mortalidade, porém não encontrou essa relação, foi um estudo de coorte retrospectivo de 622 pacientes. Eles defendem que, por ser um estudo de centro único, seus resultados devem ser confirmados com outras coortes. Nossos achados confirmam os resultados desse grupo. Por conseguinte, apontam que a ΔP possivelmente não será associada com o desfecho mortalidade, mas com outros desfechos.

Um pequeno estudo nacional, de pacientes vítimas de trauma, sem SDRA, não encontraram associação da ΔP com mortalidade, eles apontam que o manejo ventilatório inicial pode não ser um fator agravante sobre o prognóstico clínico desses pacientes⁶⁵.

Lanspa e cols.⁴⁷ apresentaram uma coorte retrospectiva de maior tamanho amostral, foram analisados 1239 pacientes sem SDRA, eles afirmam que embora a ΔP seja uma variável de atenção na SDRA, ainda não temos justificativas fortes para considerar a ΔP uma estratégia de ventilação protetora em pacientes sem SDRA. Nesse estudo a ΔP não foi relacionada com mortalidade, assim como a complacência, o valor de ΔP foi baixo, com mediana apresentada de 10.0 (8.1–12.2) cmH₂O. Porém eles encontraram relação do VC baixo com melhora na sobrevida desses pacientes.

Por outro lado, alguns estudos encontraram associação entre a ΔP com mortalidade, como o de Sahetya e cols.³², no qual a *driving pressure* foi maior que nos estudos citados anteriormente, com média de 14.6 ± 6.0 cmH₂O. A amostra do estudo também foi caracterizada por pacientes mais velhos, com maioria de admissão de causa respiratória, 31% deles em sepse, 30% com pneumonia e indicadores de

severidade e comorbidades altos. Esses aspectos entram como fatores de risco para desenvolver SDRA ²⁴, a recomendação nesses casos é para ventilação menos permissiva ²³. Sustentando que, para esse perfil de pacientes a ventilação protetora pode ser fundamental.

Fuller e cols. ³³, em sua análise encontrou relação da ΔP com mortalidade, porém eles não recomendam utilizar a variável como única forma de nortear a ventilação de pacientes sem SDRA, acreditando que a correlação encontrada foi fraca e seria recomendado outros estudos para buscar um valor limite.

Na busca por valores, fizemos análises para compreender o comportamento da ΔP , dividindo os valores em quartis, porém não foi possível identificar nenhuma tendência, mesmo comparando os valores extremos. Na nossa análise de sensibilidade, em nenhum momento a ΔP influenciou na sobrevivência da nossa amostra.

O tempo livre de VM também foi associado à mortalidade, durante o período de observação de 28 dias, os pacientes que, nesse período, tiveram desfecho em óbito não tiveram dias livres de VM. Esse desfecho é conhecido por combinar um desfecho e intervenção na mesma variável, no caso, mortalidade e ventilação mecânica.

Assim como estudos prévios ^{30, 32}, nós analisamos a ventilação no primeiro dia, porém na coleta de dados, nós obtivemos as informações de todo o período de ventilação dos pacientes.

Buscando compreender se nossos achados seriam representativos de um tempo maior de ventilação, em uma análise menor, estendemos os dias de observação para os três primeiros dias. Analisamos a relação da ΔP com tempo livre de VM, para isso, dividimos a amostra em dois grupos, a fim de entender se o aumento ou a manutenção do valor de ΔP , aumentaria o tempo livre de VM. Mas não identificamos diferenças entre os grupos. Adicionando aos nossos achados, que a ΔP não teve influência sobre essa coorte.

Um estudo multicêntrico de Lanspa e cols. ⁶⁶ apresentou que as configurações iniciais da VM tendem a se manterem inalteradas nos primeiros dias de VM. É possível que a ΔP não seja um parâmetro tão relevante nos primeiros dias de VM, e ajustados os parâmetros necessários para estabilização do paciente, outros aspectos devam ser priorizados no tratamento.

Além da ΔP , a nossa segunda variável principal foi o volume corrente que também não foi relacionada com a sobrevida. O controle do volume corrente é importante para manejo da ventilação na SDRA, porém em pulmões normais, o volume corrente parece não ter relação com mortalidade, ou ter relação fraca, como encontrou Serpa NA e cols ¹¹.

Na ventilação mecânica, o uso de volume corrente alto pode gerar estresse mecânico, provocando aumento da tensão alveolar superficial e consequente atelectasia ⁶⁷, além do risco de lesão por hiperdistensão. A busca por controle do volume corrente em níveis baixos também apresenta consequências, por isso a variável tem sido associada com outros desfechos, como hipercapnia, assincronias e autoPEEP.

Um dos estudos do grupo PReVENT ²⁸, comparou estratégias de baixo VC (< 6 ml/Kg) com VC intermediário (6 até 10 ml/Kg), eles não encontraram relação com mortalidade, porém o uso de VC baixo foi associado com acidose respiratória. A tentativa de ventilação com VC baixo pode diminuir a ventilação alveolar e causar hipoventilação, por consequência ocorre a hipercapnia e alteração do pH.

Em pacientes com SDRA a hipercapnia permissiva e acidose são utilizadas como estratégias para o controle da ventilação. Além disso, alguns autores defendem a acidose como fator protetor na mortalidade de pacientes com SDRA ⁶⁸, pelos benefícios para: a captação de oxigênio nos tecidos isquêmicos, o aumento do débito cardíaco ⁶⁹ e atenuação de lesão pulmonar ⁷⁰.

Porém a acidose tem efeito neuromuscular negativo, pois pode alterar as propriedades contráteis e histológicas do diafragma, que pode interferir no desmame da VM ⁷⁰.

A redução do VC pode interferir na manutenção do volume minuto, a compensação será realizada pelo aumento da frequência respiratória, essa estratégia é menos fisiológica do que a correção pelo aumento do VC, o que pode gerar assincronia e aumento de uso de sedativos e aumentar o risco de delirium ²⁸.

A nossa amostra foi caracterizada por mediana de 7.6 ml/Kg, que pela literatura, caracteriza volume corrente intermediário ²⁷, pH e PaCO₂ não foram associados com mortalidade e mantiveram os valores em níveis normais ou bem tolerados. Talvez manter os valores de VC entre 6 e 8 ml/Kg seja mais próximo de uma ventilação

fisiológica⁷¹ e seguro, contemplando os efeitos positivos encontrados em literatura, como diminuição de lesão pulmonar e tempo de internação, além de diminuir a exposição a acidose e assincronias. Fatores que podem impactar no prognóstico de pacientes graves e comórbidos.

No nosso estudo, os parâmetros ventilatórios foram definidos pela equipe de assistência, não realizamos interferência para ajustar a ventilação para parâmetros protetores. Porém a ventilação recebida pelos pacientes pode ser considerada em maioria protetora, pois a variabilidade não excedeu os limites de segurança, isso pode ser justificado pelo local onde o estudo foi realizado, hospitais de centro acadêmico, onde as intervenções são norteadas pela literatura, é possível que o manejo da ventilação com parâmetros abaixo dos limites de atenção tenha sido estimulado por essa prática.

5.3 Limitações do estudo

Nosso estudo foi unicêntrico, em hospitais de alta complexidade, que recebem pacientes já triados por gravidade e complexidade pela rede de atenção à saúde, o que poderia selecionar uma amostra com mais fatores de risco para mortalidade.

Por ser um estudo observacional, houve o risco de vieses inerentes ao tipo de trabalho. Porém, para amenizar o risco de viés de confusão, realizamos a estratégia de gráfico direcionado acíclico casual, fomentando as inferências e os nossos resultados. Para diminuir o efeito do tamanho amostral, realizamos a análise de sensibilidade e com ela obtivemos a confirmação e robustez dos nossos achados.

Nós analisamos a ventilação mecânica do primeiro dia de ventilação, é possível que nossos achados não reflitam todo o tempo de ventilação mecânica ao qual os pacientes estiveram submetidos. Para minimizar esse questionamento, buscamos analisar os três primeiros dias de VM e tivemos a confirmação dos nossos resultados.

Idealmente, para obter o valor de ΔP os pacientes deveriam estar em modo controlado a volume e sob efeito de bloqueador neuromuscular, possibilitando a aferição da Pplat. Porém, essa estratégia implicaria em intervenção na VM recebida e no tratamento dos pacientes, devido a necessidade de mudança de modo ventilatório

e sedação profunda. Por isso, optamos por realizar a medida indireta, baseados em literatura ³⁹ e com pesquisadores devidamente treinados para a avaliação das pressões, porém sabemos que na modalidade espontânea, as medidas podem ser imperfeitas, embora possíveis ¹⁸.

5.4 Implicações clínicas do estudo

Nossos resultados contribuíram com os estudos da literatura e foram compatíveis com outras coortes maiores e de mesmo perfil. Podemos somar à prática clínica no cuidado a pacientes com escore de gravidade e comorbidades altos, trazendo para o tratamento a importância do controle de outros fatores de risco para sobrevida e qualidade de vida. Fomentando no tratamento o cuidado com outros fatores associados à VM, como hiperóxia, atelectasias, infecções e fraqueza muscular ⁷², e o cuidado com fatores de risco para o perfil de pacientes graves, como despertar, o desmame da VM, a ventilação espontânea, a reabilitação física, entre outros fatores.

6 CONCLUSÃO

Para uma coorte de pacientes sob ventilação mecânica invasiva, com escores de gravidade e comorbidade altos, em que a variabilidade da VM aplicada foi majoritariamente protetora, em relação ao primeiro dia de VM, a *driving pressure* e o volume corrente não apresentam associação com a sobrevida. A severidade e comorbidades foram determinantes para a sobrevida desses pacientes. O aumento, manutenção ou diminuição da *driving pressure* nos três primeiros dias de VM, também não apresentou relação com o tempo livre de ventilação mecânica. Os dados do estudo mostraram que nenhuma variável de ventilação mecânica apresentou associação com a sobrevida desses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Carvalho CRR, Junior CT, Franca SA. Ventilação mecânica: princípios, análise gráfica e modalidades ventilatórias. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2007;33:54-70.
2. Beitler JR, Malhotra A, Thompson BT. Ventilator-induced Lung Injury. *Clin Chest Med*. 2016;37(4):633-46.
3. Del Sorbo L, Slutsky AS. Ventilatory support for acute respiratory failure: new and ongoing pathophysiological, diagnostic and therapeutic developments. *Curr Opin Crit Care*. 2010;16(1):1-7.
4. Muders T, Wrigge H. New insights into experimental evidence on atelectasis and causes of lung injury. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2010;24(2):171-82.
5. Barbas CSV, Matos GFJ. Acute Respiratory Distress Syndrome: Definition. *Pulmão RJ*. 2011;20:2-6.
6. Slutsky AS. Lung injury caused by mechanical ventilation. *Chest*. 1999;116(1 Suppl):9S-15S.
7. Gattinoni L, Protti A, Caironi P, Carlesso E. Ventilator-induced lung injury: the anatomical and physiological framework. *Crit Care Med*. 2010;38(10 Suppl):S539-48.
8. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1998;338(6):347-54.
9. Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301-8.
10. Villar J, Kacmarek RM, Pérez-Méndez L, Aguirre-Jaime A. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med*. 2006;34(5):1311-8.
11. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA, Pereira VG, Espósito DC, Pasqualucci MeO, et al. Association between use of lung-protective ventilation with

lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;308(16):1651-9.

12. Esteban A, Frutos-Vivar F, Muriel A, Ferguson ND, Peñuelas O, Abraira V, et al. Evolution of mortality over time in patients receiving mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(2):220-30.

13. Gattinoni L, Carlesso E, Cadringer P, Valenza F, Vagginelli F, Chiumello D. Physical and biological triggers of ventilator-induced lung injury and its prevention. *Eur Respir J Suppl*. 2003;47:15s-25s.

14. Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, Corno E, Menaldo E, Davini O, et al. Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(2):160-6.

15. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2015;372(8):747-55.

16. Aoyama H, Pettenuzzo T, Aoyama K, Pinto R, Englesakis M, Fan E. Association of Driving Pressure With Mortality Among Ventilated Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2018;46(2):300-6.

17. Laffey JG, Bellani G, Pham T, Fan E, Madotto F, Bajwa EK, et al. Potentially modifiable factors contributing to outcome from acute respiratory distress syndrome: the LUNG SAFE study. *Intensive Care Med*. 2016;42(12):1865-76.

18. Chiumello D, Carlesso E, Brioni M, Cressoni M. Airway driving pressure and lung stress in ARDS patients. *Crit Care*. 2016;20:276.

19. Guérin C, Papazian L, Reignier J, Ayzac L, Loundou A, Forel JM, et al. Effect of driving pressure on mortality in ARDS patients during lung protective mechanical ventilation in two randomized controlled trials. *Crit Care*. 2016;20(1):384.

20. Bendixen HH; Hedley-Whyte J; Laver MB. Impaired Oxygenation in Surgical Patients during General Anesthesia with Controlled Ventilation. A concept of atelectasis. *N Engl J Med*. 1963;269:991-6.

21. Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C, Pascal J, Eurin M, Neuschwander A, et al. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med*. 2013;369(5):428-37.

22. Severgnini P, Selmo G, Lanza C, Chiesa A, Frigerio A, Bacuzzi A, et al. Protective mechanical ventilation during general anesthesia for open abdominal

surgery improves postoperative pulmonary function. *Anesthesiology*.

2013;118(6):1307-21.

23. Gajic O, Dara SI, Mendez JL, Adesanya AO, Festic E, Caples SM, et al. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2004;32(9):1817-24.

24. Jia X, Malhotra A, Saeed M, Mark RG, Talmor D. Risk factors for ARDS in patients receiving mechanical ventilation for > 48 h. *Chest*. 2008;133(4):853-61.

25. Determann RM, Royakkers A, Wolthuis EK, Vlaar AP, Choi G, Paulus F, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with conventional tidal volumes for patients without acute lung injury: a preventive randomized controlled trial. *Crit Care*. 2010;14(1):R1.

26. Davies JD, Senussi MH, Mireles-Cabodevila E. Should A Tidal Volume of 6 mL/kg Be Used in All Patients? *Respir Care*. 2016;61(6):774-90.

27. Neto AS, Simonis FD, Barbas CS, Biehl M, Determann RM, Elmer J, et al. Lung Protective Ventilation With Low Tidal Volumes and the Occurrence of Pulmonary Complications in Patients Without Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Individual Patient Data Analysis. *Crit Care Med*. 2015;43(10):2155-63.

28. Simonis FD, Serpa Neto A, Binnekade JM, Braber A, Bruin KCM, Determann RM, et al. Effect of a Low vs Intermediate Tidal Volume Strategy on Ventilator-Free Days in Intensive Care Unit Patients Without ARDS: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320(18):1872-80.

29. Neto AS, Hemmes SN, Barbas CS, Beiderlinden M, Fernandez-Bustamante A, Futier E, et al. Association between driving pressure and development of postoperative pulmonary complications in patients undergoing mechanical ventilation for general anaesthesia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Respir Med*. 2016;4(4):272-80.

30. Schmidt MFS, Amaral ACKB, Fan E, Rubenfeld GD. Driving Pressure and Hospital Mortality in Patients Without ARDS: A Cohort Study. *Chest*. 2018;153(1):46-54.

31. Simonis FD, Barbas CSV, Artigas-Raventós A, Canet J, Determann RM, Anstey J, et al. Potentially modifiable respiratory variables contributing to outcome in ICU patients without ARDS: a secondary analysis of PROVENT. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):39.

32. Sahetya SK, Mallow C, Sevransky JE, Martin GS, Girard TD, Brower RG, et al. Association between hospital mortality and inspiratory airway pressures in mechanically ventilated patients without acute respiratory distress syndrome: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2019;23(1):367.
33. Fuller BM, Page D, Stephens RJ, Roberts BW, Drewry AM, Ablordeppey E, et al. Pulmonary Mechanics and Mortality in Mechanically Ventilated Patients Without Acute Respiratory Distress Syndrome: A Cohort Study. *Shock*. 2018;49(3):311-6.
34. Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, Ferreira EM, Angotti Carrara FS, Sousa JL, et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(11):1180-9.
35. Moreno RP, Metnitz PG, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, et al. SAPS 3-- From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med*. 2005;31(10):1345-55.
36. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
37. Bos LD, Schouten LR, Cremer OL, Ong DSY, Schultz MJ, consortium M. External validation of the APPS, a new and simple outcome prediction score in patients with the acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):89.
38. Chatburn RL, Volsko TA. Documentation issues for mechanical ventilation in pressure-control modes. *Respir Care*. 2010;55(12):1705-16.
39. Bellani G, Grasselli G, Teggie-Droghi M, Mauri T, Coppadoro A, Brochard L, et al. Do spontaneous and mechanical breathing have similar effects on average transpulmonary and alveolar pressure? A clinical crossover study. *Crit Care*. 2016;20(1):142.
40. Goldwasser R, Farias A, Freitas EE, Saddy F, Amado V, Okamoto V. Desmame e interrupção da ventilação mecânica . *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2007;19:384 - 92.

41. Yehya N, Harhay MO, Curley MAQ, Schoenfeld DA, Reeder RW. Reappraisal of Ventilator-Free Days in Critical Care Research. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7):828-36.
42. Goel MK, Khanna P, Kishore J. Understanding survival analysis: Kaplan-Meier estimate. *Int J Ayurveda Res*. 2010;1(4):274-8.
43. Lederer DJ, Bell SC, Branson RD, Chalmers JD, Marshall R, Maslove DM, et al. Control of Confounding and Reporting of Results in Causal Inference Studies. Guidance for Authors from Editors of Respiratory, Sleep, and Critical Care Journals. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(1):22-8.
44. Zeileis A, Torsten H, Kurt H. party: A Laboratory for Recursive Partytioning. R package2013.
45. Strobl C, Malley J, Tutz G. An introduction to recursive partitioning: rationale, application, and characteristics of classification and regression trees, bagging, and random forests. *Psychol Methods*. 2009;14(4):323-48.
46. Pirkle CM, Wu YY, Zunzunegui MV, Gómez JF. Model-based recursive partitioning to identify risk clusters for metabolic syndrome and its components: findings from the International Mobility in Aging Study. *BMJ Open*. 2018;8(3):e018680.
47. Lanspa MJ, Peltan ID, Jacobs JR, Sorensen JS, Carpenter L, Ferraro JP, et al. Driving pressure is not associated with mortality in mechanically ventilated patients without ARDS. *Crit Care*. 2019;23(1):424.
48. Knaus WA, Wagner DP, Zimmerman JE, Draper EA. Variations in mortality and length of stay in intensive care units. *Ann Intern Med*. 1993;118(10):753-61.
49. Bastos-Netto C, Reboredo MM, Vieira RS, Fonseca LMCD, Carvalho EV, Holanda MA, et al. Protective mechanical ventilation in patients with risk factors for ARDS: prospective cohort study. *J Bras Pneumol*. 2021;47(1):e20200360.
50. Serpa Neto A, Assunção MS, Pardini A, Silva E. Feasibility of transitioning from APACHE II to SAPS III as prognostic model in a Brazilian general intensive care unit. A retrospective study. *Sao Paulo Med J*. 2015;133(3):199-205.
51. Ely EW, Wheeler AP, Thompson BT, Ancukiewicz M, Steinberg KP, Bernard GR. Recovery rate and prognosis in older persons who develop acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med*. 2002;136(1):25-36.

52. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alía I, Brochard L, Stewart TE, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA*. 2002;287(3):345-55.
53. Gamper G, Havel C, Arrich J, Losert H, Pace NL, Müllner M, et al. Vasopressors for hypotensive shock. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2(2):CD003709.
54. Annane D, Ouanes-Besbes L, de Backer D, DU B, Gordon AC, Hernández G, et al. A global perspective on vasoactive agents in shock. *Intensive Care Med*. 2018;44(6):833-46.
55. Gruenberg DA, Shelton W, Rose SL, Rutter AE, Socaris S, McGee G. Factors influencing length of stay in the intensive care unit. *Am J Crit Care*. 2006;15(5):502-9.
56. Gaudino M, Girola F, Piscitelli M, Martinelli L, Anselmi A, Della Vella C, et al. Long-term survival and quality of life of patients with prolonged postoperative intensive care unit stay: unmasking an apparent success. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;134(2):465-9.
57. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med*. 2018;46(9):e825-e73.
58. Moss M, Huang DT, Brower RG, Ferguson ND, Ginde AA, Gong MN, et al. Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2019;380(21):1997-2008.
59. Vanhorebeek I, Latronico N, Van den Berghe G. ICU-acquired weakness. *Intensive Care Med*. 2020;46(4):637-53.
60. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9678):1874-82.
61. Yoshida T, Uchiyama A, Matsuura N, Mashimo T, Fujino Y. The comparison of spontaneous breathing and muscle paralysis in two different severities of experimental lung injury. *Crit Care Med*. 2013;41(2):536-45.

62. Tanaka LM, Azevedo LC, Park M, Schettino G, Nassar AP, Réa-Neto A, et al. Early sedation and clinical outcomes of mechanically ventilated patients: a prospective multicenter cohort study. *Crit Care*. 2014;18(4):R156.

63. Qie XJ, Liu ZH, Guo LM. Evaluation of progressive early rehabilitation training mode in intensive care unit patients with mechanical ventilation. *World J Clin Cases*. 2022;10(23):8152-60.

64. Pearson SD, Patel BK. Evolving targets for sedation during mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care*. 2020;26(1):47-52.

65. Silveira Júnior JCd, Cardoso EK, Rieder MdM. Driving pressure e mortalidade no trauma sem síndrome do desconforto respiratório agudo: estudo observacional prospectivo. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2021;33.

66. Lanspa MJ, Gong MN, Schoenfeld DA, Lee KT, Grissom CK, Hou PC, et al. Prospective Assessment of the Feasibility of a Trial of Low-Tidal Volume Ventilation for Patients with Acute Respiratory Failure. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(3):356-62.

67. Verbrugge SJ, Böhm SH, Gommers D, Zimmerman LJ, Lachmann B. Surfactant impairment after mechanical ventilation with large alveolar surface area changes and effects of positive end-expiratory pressure. *Br J Anaesth*. 1998;80(3):360-4.

68. Kregenow DA, Rubenfeld GD, Hudson LD, Swenson ER. Hypercapnic acidosis and mortality in acute lung injury. *Crit Care Med*. 2006;34(1):1-7.

69. Hickling KG, Joyce C. Permissive hypercapnia in ARDS and its effect on tissue oxygenation. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl*. 1995; 107:201-8.

70. Ni Chonghaile M, Higgins B, Laffey JG. Permissive hypercapnia: role in protective lung ventilatory strategies. *Curr Opin Crit Care*. 2005;11(1):56-62.

71. Valente Barbas CS, Neto AS. Changing the focus in acute respiratory distress syndrome: treating is mandatory, but preventing is imperative*. *Crit Care Med*. 2013;41(8):2058-9.

72. Pham T, Brochard LJ, Slutsky AS. Mechanical Ventilation: State of the Art. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(9):1382-400.

ANEXOS

a. ANEXO A - Formulário de coleta de dados

Confidential

Projeto VM
Page 1 of 5

Admissao

Record ID	_____
Data de Inclusão no projeto	_____
RGHC	_____
Nº MV ou Tasy	_____
Nome Completo	_____
Data de Nascimento	_____
Idade	_____
Gênero	<input type="radio"/> Masculino <input type="radio"/> Feminino
Telefone Residencial/ Celular/ Recado	_____ (Colocar (DDD))
Data de admissão hospitalar	_____
Altura (m)	_____ (Usar ponto / Verificar no prontuario da nutrição)
Altura (cm)	_____
Peso real ou estimado (kg)	_____
IMC	_____
Peso Ideal	_____
Instituto	<input type="radio"/> ICHC <input type="radio"/> InCor <input type="radio"/> ICESP <input type="radio"/> IPQ <input type="radio"/> IOT
Unidade de Internação - ICHC	<input type="radio"/> Anestesiologia (UAC) <input type="radio"/> Gastro - Fígado <input type="radio"/> Queimados <input type="radio"/> Nefrologia <input type="radio"/> Clínica médica 6º andar <input type="radio"/> Respiratória <input type="radio"/> Neurologia <input type="radio"/> Moléstias infectocontagiosas <input type="radio"/> Emergências cirúrgicas (Trauma) <input type="radio"/> Emergências clínicas (Clínica médica)
Unidade de Internação - InCor	<input type="radio"/> REC 1 <input type="radio"/> REC 2 <input type="radio"/> Clínica <input type="radio"/> UCO
Unidade de Internação - ICESP	<input type="radio"/> 9º NORTE <input type="radio"/> 9º SUL <input type="radio"/> 10º NORTE <input type="radio"/> 10º SUL

Confidential

Page 2 of 5

Data de admissão na UTI	_____
SAPS III	_____
Causa de admissão UTI	(Prontuário Médico - escalas/scores)
Causa de admissão - diagnóstico	<input type="radio"/> Clínico <input type="radio"/> PO Eletivo <input type="radio"/> PO Urgência
Causa de admissão - exclusão mobilidade	<input type="radio"/> Neurológico <input type="radio"/> Cardiovascular <input type="radio"/> Respiratório <input type="radio"/> Digestório <input type="radio"/> Outros
Comorbidades	<input type="radio"/> Neurológico com sequela motora prévia (MMII) <input type="radio"/> Neurológico sem sequela motora prévia (MMII) <input type="radio"/> Neurológico sem descrição de sequela motora prévia (MMII) <input type="radio"/> Previamente amputado <input type="radio"/> Amputação nessa internação <input type="radio"/> Nenhuma anteriores (Considerar: amputação de pé, transtibial, desarticulação de joelho, amputação transfemoral, desarticulação de quadril ou hemipelvectomy)
Pneumopata	<input type="checkbox"/> HAS <input type="checkbox"/> DLP <input type="checkbox"/> DM <input type="checkbox"/> IRC <input type="checkbox"/> AVC prévio <input type="checkbox"/> Neoplasia <input type="checkbox"/> HIV/AIDS <input type="checkbox"/> Tabagista/Ex tabagista <input type="checkbox"/> Cardiopatia <input type="checkbox"/> Etilista/Ex etilista <input type="checkbox"/> DPOC <input type="checkbox"/> Doença hepática <input type="checkbox"/> Outros <input type="checkbox"/> Sem comorbidades <input type="checkbox"/> Não descrito (uma ou mais alternativas)
Pneumopata - Diagnóstico	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Comorbidades Outros	<input type="checkbox"/> DPOC <input type="checkbox"/> Hipertensão pulmonar <input type="checkbox"/> Fibrose <input type="checkbox"/> Fibrose cística <input type="checkbox"/> Asma
Condição da ventilação na admissão na UTI	_____
	(especificar outros)
	<input type="radio"/> Ar ambiente <input type="radio"/> Oxigenoterapia <input type="radio"/> CAF <input type="radio"/> VNI <input type="radio"/> VMI

Confidential

Page 3 of 5

Causa da IOT	<input type="radio"/> Depressão do SNC <input type="radio"/> Não proteção de VA <input type="radio"/> Obstrução de VA <input type="radio"/> Doença neuromuscular <input type="radio"/> IRpA em pneumopata <input type="radio"/> IRpA em não pneumopata <input type="radio"/> Cirurgia <input type="radio"/> Cardiogênico <input type="radio"/> SEPSE <input type="radio"/> Traumatismo <input type="radio"/> Exames <input type="radio"/> Outros <input type="radio"/> (Preencher a causa primária)
Causa da IOT	<input type="radio"/> Alterações neurológicas <input type="radio"/> Insuficiência respiratória <input type="radio"/> Parada cardiorrespiratória <input type="radio"/> Procedimentos <input type="radio"/> (Preencher a causa primária)
Data e hora da IOT	_____
SOFA	(atentar para 24h intubado)
Causa da IOT Outros	_____
Causa específica - SNC	(prontuario médico)
Causa específica - Pneumopata	(especificar outros)
Causa específica - Não pneumopata	<input type="radio"/> Parada cardiorrespiratória <input type="radio"/> AVE <input type="radio"/> Convulsão <input type="radio"/> Intoxicação exógena
Causa específica - Cardiogênico	<input type="radio"/> DPOC <input type="radio"/> Asma <input type="radio"/> Fibrose <input type="radio"/> Fibrose cística <input type="radio"/> Hipertensão pulmonar
Gasometria arterial	<input type="radio"/> Pneumonia <input type="radio"/> TEP <input type="radio"/> Aspiração de conteúdos <input type="radio"/> SDRA <input type="radio"/> EAP <input type="radio"/> Cardiogênico <input type="radio"/> SEPSE
pH	<input type="radio"/> Insuficiência cardíaca <input type="radio"/> Arritmia <input type="radio"/> Choque cardiogênico
paO2	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
paCO2	_____
	(USAR PONTO)

	(USAR PONTO)

	(USAR PONTO)

Confidential

Page 4 of 5

FiO2 da gasometria

Relação PaO2/FiO2

Aparelho de VM

(chegar no exame, em aferições ou evolução da fisio)

- _____
- Benett 840
 - Vela
 - Avea
 - Servo I
 - Servo S
 - V60
 - Galileu
 - Amadeus
 - Veolar
 - Raphael
 - Outros

Aparelho de VM Outros

(especificar outros)

Modo ventilatório

- _____
- Pressão A/C
 - Volume A/C
 - Pressão de suporte/ CPAP
 - PRVC
 - SIMV - PC
 - SIMV - VC
 - Outros

Modo ventilatório Outros

(especificar outros)

Pressão Pico

Tempo inspiratório

(Em PCV, alterar Tins para ≥ 1.0 e preencher o valor do terceiro ciclo de Ppico relativo. Em caso de autoPEEP, fazer ajustes segundo manual. Preencher o Tins utilizado no momento da aferição)

PEEP

FiO2

(Preencher no formato: 0.21 USAR PONTO)

Frequência Respiratória Programada

Frequência respiratória Total ou do Paciente

Volume Corrente

(Em ml)

VC/kg peso predito

Pressão Platô

(Em PSV, fazer pausa ins e preencher valor da pressão no platô, conforme manual)

Fluxo l/min

(L/min)

Fluxo l/s

(L/s)

Complacência estática

Resistência de VA

19/09/2018 16:27

www.projectredcap.org

Confidential

Page 5 of 5

IMS

- 0 (Passivo no leito)
 - 1 (Ativo no leito)
 - 2 (Poltrona passivo)
 - 3 (Beira leito)
 - 4 (Ortostatismo)
 - 5 (Poltrona ativo/assistido)
 - 6 (Marcha estacionária)
 - 7 (Deambulação com auxílio de 2 pessoas)
 - 8 (Deambulação com auxílio de 1 pessoa)
 - 9 (Deambulação com dispositivo)
 - 10 (Deambulação independente)
 - Não realizado
- (Ativo assistido' considerar 1 (ativo no leito) /
Dispositivos de marcha: andador, bengala ou outro
aparelho que auxilie o paciente)

Confidential

Projeto VM
Page 1 of 2**avaliacao_diaria**

Record ID	_____
Data da coleta	_____
Sedativo (s)	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Sedativo (s)	<input type="checkbox"/> Propofol <input type="checkbox"/> Fentanil <input type="checkbox"/> Midazolam (Dormonid) <input type="checkbox"/> Dexmedetomidina (Precedex) <input type="checkbox"/> Outros
Bloqueador Neuromuscular	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Bloqueador neuromuscular	<input type="checkbox"/> Cisatracúrio <input type="checkbox"/> Rocurônio <input type="checkbox"/> Pancurônio <input type="checkbox"/> Outros
Droga (s) Vasoativa (s)	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Droga (s) vasoativa (s)	<input type="checkbox"/> Noradrenalina <input type="checkbox"/> Vasopressina <input type="checkbox"/> Dobutamina <input type="checkbox"/> Nitroprussiato (Nipride) <input type="checkbox"/> Nitroglicerina (Tridil) <input type="checkbox"/> Amiodarona <input type="checkbox"/> Epinefrina <input type="checkbox"/> Adrenalina <input type="checkbox"/> Outros
Gasometria arterial	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
pH	_____ (USAR PONTO)
paO2	_____ (USAR PONTO)
paCO2	_____ (USAR PONTO)
FiO2 da gasometria	_____ (Referente a gasometria arterial/ preencher no formato: 0.21 USAR PONTO)
Relação PaO2/FiO2	_____
Modo VM	<input type="radio"/> Pressão A/C <input type="radio"/> Volume A/C <input type="radio"/> Pressão de suporte/CPAP <input type="radio"/> PRVC <input type="radio"/> SIMV - PC <input type="radio"/> SIMV - VC <input type="radio"/> Outros
Modo VM Outros	_____

Confidential

Page 2 of 2

Pressão pico	_____
	(delta P ou PS + Peep)
Tempo inspiratório	_____
	(Em PCV alterar Tins para 1.0 e preencher o valor do terceiro ciclo de P pico relativo. Se não for possível, preencher o Tins ajustado.)
PEEP	_____
FiO2	_____
	(Preencher no formato: 0.21 USAR PONTO)
Frequência respiratória programada	_____
Frequência respiratória Total ou do Paciente	_____
Volume Corrente	_____
VC/kg peso predito	_____
Pressão Platô	_____
Fluxo l/min	_____
	(L/min)
Fluxo L/s	_____
	(L/s)
IMS	<input type="radio"/> 0 (Passivo no leito) <input type="radio"/> 1 (Ativo no leito) <input type="radio"/> 2 (Poltrona passivo) <input type="radio"/> 3 (Beira leito) <input type="radio"/> 4 (Ortostatismo) <input type="radio"/> 5 (Poltrona ativo/assistido) <input type="radio"/> 6 (Marcha estacionária) <input type="radio"/> 7 (Deambulação com auxílio de 2 pessoas) <input type="radio"/> 8 (Deambulação com auxílio de 1 pessoa) <input type="radio"/> 9 (Deambulação com dispositivo) <input type="radio"/> 10 (Deambulação independente) <input type="radio"/> Não realizado ('Ativo assistido' considerar 1 (ativo no leito) / Dispositivos de marcha: andador, bengala ou outro aparelho que auxilie o paciente)
Observações	_____

Confidential

Projeto VM
Page 1 of 1**SDRA**

Record ID	_____
Data do diagnóstico de SDRA	_____
Estratégias avançadas	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Estratégias avançadas	<input type="checkbox"/> Recrutamento Alveolar <input type="checkbox"/> Peep Table <input type="checkbox"/> Pronação <input type="checkbox"/> Óxido Nítrico <input type="checkbox"/> Ecmo (Preencher, com data, todas as vezes que alguma estratégia for utilizada)
Data do recrutamento alveolar	_____
Data início da Peep Table	_____
	(Sinalizar no campo observações o período em que o paciente ficou na estratégia)
Data da pronação	_____
	(Se o paciente for pronado mais de uma vez, sinalizar as respectivas datas no campo observações)
Data de início do NO	_____
	(Sinalizar no campo observações os dias que o paciente recebeu NO)
Data da ECMO	_____
	(Sinalizar no campo observações o período que o paciente ficou canulado)
Observações	_____

Confidential

Projeto VM
Page 1 of 1**interrupcao_iot**

Record ID

Traqueostomia

- Yes
 No
 (Se sim, preencher formulário: desfecho_tqt)

Data e hora da TQT

Observação

(Preencher se mais de uma falha REintubação)

Extubação

- Yes
 No
 (Se sim, preencher formulário: desfecho_eot)

Data e hora da EOT

Tipo de EOT

- Programada
 Acidental

Tipo TRE

- PSV / CPAP
 Tubo T

Suporte ventilatório pós EOT

- Sem suporte
 Oxigenoterapia
 VNI
 Cateter de alto fluxo

Oxigenoterapia

- CNO2
 Máscara de Venturi
 Máscara de Nebulização
 Máscara não reinalante

Equipamento para realizar VNI

- Aparelho de VNI
 Aparelho de VMI
 Gerador de fluxo

VNI IPAP

VNI EPAP ou PEEP

VNI Pressão de suporte

VNI FiO2

VNI Frequência Respiratória

VNI Volume corrente

Confidential

Projeto VM
Page 1 of 2

desfecho_eot

Record ID	<hr/>
Data e hora extubação	<hr/>
Suporte pós 24h EOT	<input type="radio"/> Sem suporte <input type="radio"/> Oxigenoterapia <input type="radio"/> VNI <input type="radio"/> Cateter alto fluxo <input type="radio"/> ReIOT
Aparelhos de VNI	<input type="radio"/> V60 <input type="radio"/> Vision <input type="radio"/> gerador de fluxo <input type="radio"/> outros
Outros	<hr/>
VNI tempo	<input type="radio"/> contínuo (acima de 20 horas) <input type="radio"/> intermitente (de 4 à 20 horas) <input type="radio"/> exercício (até 4 horas)
Suporte pós 48h EOT	<input type="radio"/> Sem suporte <input type="radio"/> Oxigenoterapia <input type="radio"/> VNI <input type="radio"/> Cateter alto fluxo <input type="radio"/> ReIOT
Sucesso > 48h	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
VNI tempo	<input type="radio"/> contínuo <input type="radio"/> intermitente <input type="radio"/> exercício (menor 4 horas)
Suporte 3º dia pós EOT	<input type="radio"/> Sem suporte <input type="radio"/> Oxigenoterapia <input type="radio"/> VNI <input type="radio"/> Cateter alto fluxo <input type="radio"/> ReIOT
VNI tempo	<input type="radio"/> contínuo <input type="radio"/> intermitente <input type="radio"/> exercício (menor 4 horas)
Suporte 4º dia pós EOT	<input type="radio"/> Sem suporte <input type="radio"/> Oxigenoterapia <input type="radio"/> VNI <input type="radio"/> Cateter alto fluxo <input type="radio"/> ReIOT
VNI tempo	<input type="radio"/> contínuo <input type="radio"/> intermitente <input type="radio"/> exercício (menor 4 horas)
Suporte 5º dia pós EOT	<input type="radio"/> Sem suporte <input type="radio"/> Oxigenoterapia <input type="radio"/> VNI <input type="radio"/> Cateter alto fluxo <input type="radio"/> ReIOT

Confidential

Page 2 of 2

- | | |
|------------------------|---|
| VNI tempo | <input type="radio"/> contínuo
<input type="radio"/> intermitente
<input type="radio"/> exercício (menor 4 horas) |
| Suporte 6º dia pós EOT | <input type="radio"/> Sem suporte
<input type="radio"/> Oxigenoterapia
<input type="radio"/> VNI
<input type="radio"/> Cateter alto fluxo
<input type="radio"/> ReIOT |
| VNI tempo | <input type="radio"/> contínuo
<input type="radio"/> intermitente
<input type="radio"/> exercício (menor 4 horas) |
| Suporte 7º dia pós EOT | <input type="radio"/> Sem suporte
<input type="radio"/> Oxigenoterapia
<input type="radio"/> VNI
<input type="radio"/> Cateter alto fluxo
<input type="radio"/> ReIOT |
| Sucesso > 7 dias | <input type="radio"/> Yes
<input type="radio"/> No |
| VNI tempo | <input type="radio"/> contínuo
<input type="radio"/> intermitente
<input type="radio"/> exercício (menor 4 horas) |

Confidential

Projeto VM
Page 1 of 1

Re-IOT

Record ID

Data e hora reintubação

Causa da Reiot

- Depressão do SNC
 - Não proteção de VAS
 - Obstrução de VAS
 - Doença neuromuscular
 - IRpa em pneumopata
 - IRpa em não pneumopata
 - Cirurgia
 - Cardiogênico
 - Sepsis
 - Traumatismo
 - Exames
 - Outros
- (Preencher causa primária)

Outros

Confidential

Projeto VM
Page 1 of 2**desfecho_tqt**

Record ID	_____
Data e hora da TQT	_____
Suporte após 24h	<input type="radio"/> VMI contínuo (maior 20 horas) <input type="radio"/> VMI exercício <input type="radio"/> Nebulização (por 24 horas)
Aparelho de suporte	<input type="radio"/> VMI <input type="radio"/> BIPAP <input type="radio"/> CPAP (aparelho, não o modo ventilatório)
Oxigenoterapia na nebulização	<input type="radio"/> Alto fluxo (acima de 5 l/min O2) <input type="radio"/> Baixo fluxo (até 5l/min O2) <input type="radio"/> Não (em ar comprimido)
Suporte após 48h	<input type="radio"/> VMI contínuo (maior 20 horas) <input type="radio"/> VMI exercício <input type="radio"/> Nebulização (por 24 horas)
Aparelho de suporte	<input type="radio"/> VMI <input type="radio"/> BIPAP <input type="radio"/> CPAP (aparelho, não o modo ventilatório)
Oxigenoterapia na nebulização	<input type="radio"/> Alto fluxo (acima de 5 l/min O2) <input type="radio"/> Baixo fluxo (até 5l/min O2) <input type="radio"/> Não (em ar comprimido)
Sucesso no desmame > 48 horas	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Suporte 3º dia	<input type="radio"/> VMI contínuo (maior 20 horas) <input type="radio"/> VMI exercício <input type="radio"/> Nebulização (por 24 horas)
Aparelho de suporte	<input type="radio"/> VMI <input type="radio"/> BIPAP <input type="radio"/> CPAP (aparelho, não o modo ventilatório)
Oxigenoterapia na nebulização	<input type="radio"/> Alto fluxo (acima de 5 l/min O2) <input type="radio"/> Baixo fluxo (até 5l/min O2) <input type="radio"/> Não (em ar comprimido)
Suporte 4º dia	<input type="radio"/> VMI contínuo (maior 20 horas) <input type="radio"/> VMI exercício <input type="radio"/> Nebulização (por 24 horas)
Aparelho de suporte	<input type="radio"/> VMI <input type="radio"/> BIPAP <input type="radio"/> CPAP (aparelho, não o modo ventilatório)
Oxigenoterapia na nebulização	<input type="radio"/> Alto fluxo (acima de 5 l/min O2) <input type="radio"/> Baixo fluxo (até 5l/min O2) <input type="radio"/> Não (em ar comprimido)

Confidential

Page 2 of 2

- Suporte 5º dia
- VMI contínuo (maior 20 horas)
 - VMI exercício
 - Nebulização (por 24 horas)
- Aparelho de suporte
- VMI
 - BIPAP
 - CPAP
 - (aparelho, não o modo ventilatório)
- Oxigenoterapia na nebulização
- Alto fluxo (acima de 5 l/min O2)
 - Baixo fluxo (até 5l/min O2)
 - Não (em ar comprimido)
- Suporte 6º dia
- VMI contínuo (maior 20 horas)
 - VMI exercício
 - Nebulização (por 24 horas)
- Aparelho de suporte
- VMI
 - BIPAP
 - CPAP
 - (aparelho, não o modo ventilatório)
- Oxigenoterapia na nebulização
- Alto fluxo (acima de 5 l/min O2)
 - Baixo fluxo (até 5l/min O2)
 - Não (em ar comprimido)
- Suporte 7º dia
- VMI contínuo (maior 20 horas)
 - VMI exercício
 - Nebulização (por 24 horas)
- Aparelho de suporte
- VMI
 - BIPAP
 - CPAP
 - (aparelho, não o modo ventilatório)
- Oxigenoterapia na nebulização
- Alto fluxo (acima de 5 l/min O2)
 - Baixo fluxo (até 5l/min O2)
 - Não (em ar comprimido)
- Sucesso no desmame > 7 dias
- Yes
 - No

Confidential

Projeto VM
Page 1 of 1

complicações

Record ID

Tipos de Complicações

-
- Pneumotórax
 - Pneumomediastino
 - Pneumoperitônio
 - Enfisema subcutâneo
 - PAV
 - Congestão
 - Hemorragia
 - Hemodiálise
 - AVE
 - Choque
 - Sepsis
 - PCR
 - Queda
 - Broncoaspiração

Data do evento

Observações

Confidential

Projeto VM
Page 1 of 2**desfecho_final**

Record ID	_____
Desfecho na UTI	<input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Óbito <input type="radio"/> Transferência outro instituto (se transf outra UTI continuar coleta)
Data de saída da UTI	_____
	(Se 'óbito' ou 'transf outro instituto' preencher também data de alta hospitalar)
Dias em VMI (IOT)	_____
Dias em TQT	_____
Tempo internação na UTI	_____
Tempo livre VMI na UTI	_____
Desfecho na enfermaria	<input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Óbito <input type="radio"/> Transferência outro instituto
Data de alta hospitalar	_____
Tempo internação hospitalar	_____
Data de óbito UTI ou enfermaria	_____
Óbito após 60 dias	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
IMS após 60 dias	<input type="radio"/> 0 (Passivo no leito) <input type="radio"/> 1 (Ativo no leito) <input type="radio"/> 2 (Poltrona passiva) <input type="radio"/> 3 (Beira leito) <input type="radio"/> 4 (Ortostatismo) <input type="radio"/> 5 (Poltrona ativo/assistido) <input type="radio"/> 6 (Marcha Estacionária) <input type="radio"/> 7 (Deambular com auxílio 2 pessoas) <input type="radio"/> 8 (Deambular com auxílio 1 pessoas) <input type="radio"/> 9 (Deambular com dispositivo) <input type="radio"/> 10 (Deambular independente) <input type="radio"/> Não realizado (Dispositivo de marcha: andador, bengala ou outro aparelho que auxilie o paciente)
Barthel Alimentação	<input type="radio"/> 0 incapacitado <input type="radio"/> 5 ajuda para cortar, passar manteiga, ou dieta modificada <input type="radio"/> 10 independente
Barthel Banho	<input type="radio"/> 0 dependente <input type="radio"/> 5 independente (ou no chuveiro)
Barthel Atividades rotineiras	<input type="radio"/> 0 precisa de ajuda higiene pessoal <input type="radio"/> 5 independente (rosto/cabelo/dentes/barbear)

Confidential

Page 2 of 2

- Barhel Vestir-se
- 0 dependente
 - 5 precisa de ajuda, mas consegue fazer parte sozinho
 - 10 independente (incluindo botão/ziper/laço)
- Barthel Intestino
- 0 incontinente precisa de enema
 - 5 acidente ocasional
 - 10 continente
- Barthel Uso do toilet
- 0 dependente
 - 5 precisa de ajuda parcial
 - 10 independente (pentear/limpar)
- Barthel Tranferência (cama para cadeira e vice versa)
- 0 incapacitado, sem equilibrio para ficar sentado
 - 5 muita ajuda (1 ou 2 pessoas) pode sentar
 - 10 pouca ajuda (verbal ou física)
 - 15 independente
- Barthel Mobilidade em superfícies planas
- 0 imóvel ou menor que 50 metros
 - 5 cadeira de rodas independente, incluindo esquinas maior que 50 metros
 - 10 caminha com ajuda de 1 pessoa (verbal ou física) maior que 50 metros
 - 15 independente (mas pode precisar de ajuda ex: bengala) maior que 50 metros
- Barthel Escadas
- 0 incapacitado
 - 5 precisa de ajuda verbal, física ou ser carregado
 - 10 independente
- Barthel Total após 60 dias
-

b. ANEXO B - Aprovação do Comitê de Ética



MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP
PROJETO DE PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

Projeto de Pesquisa:
Análise da sobrevida de pacientes em ventilação mecânica protetora

Informações Preliminares

Responsável Principal

CPF/Documento: 16514624880	Nome: Carolina Fu
Telefone: 11982359531	E-mail: carofu@usp.br

Instituição Proponente

CNPJ: 60.448.040/0001-22	Nome da Instituição: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
--------------------------	--

Essa submissão de emenda é exclusiva do seu Centro Coordenador?

A emenda é exclusiva de seu Centro Coordenador, então as alterações realizadas em seu projeto, em virtude da emenda, NÃO serão replicadas nos Centros Participantes vinculados e nos Comitês de Ética das Instituições Coparticipantes, quando da sua aprovação.

É um estudo internacional? Não

■ **Assistentes**

CPF/Documento	Nome
357.824.948-32	DANIELE ROBIRA
370.756.298-08	LARISSA PADRAO ISENSEE
387.008.218-61	Camila Pal
369.762.478-40	MARINA LAVEZZO DOS SANTOS

■ **Equipe de Pesquisa**

CPF/Documento	Nome
369.762.478-40	MARINA LAVEZZO DOS SANTOS
387.008.218-61	Camila Pal
357.824.948-32	DANIELE ROBIRA
170.350.918-82	Liria Yuri Yamauchi
003.983.448-41	CARLOS ROBERTO RIBEIRO DE CARVALHO
370.756.298-08	LARISSA PADRAO ISENSEE

Área de Estudo

Grandes Áreas do Conhecimento (CNPq)

• Grande Área 4. Ciências da Saúde

Propósito Principal do Estudo (OMS)

• Clínico

Título Público da Pesquisa: Análise da sobrevida de pacientes em ventilação mecânica protetora

Contato Científico: Carolina Fu

Data de Submissão do Projeto: 27/05/2021

Nome do Arquivo: PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1764160_E1.pdf

Versão do Projeto: 2



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise da sobrevida de pacientes em ventilação mecânica protetora

Pesquisador: Carolina Fu

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 91075118.3.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.889.805

Apresentação do Projeto:

O projeto "Análise da sobrevida de pacientes em ventilação mecânica protetora" se caracteriza por um estudo de finalidade acadêmica (mestrado) e de coorte prospectivo a ser realizado nas UTIs do HCFMUSP. Os pacientes serão acompanhados durante o período de internação na UTI e até 60 dias após alta hospitalar.

Objetivo da Pesquisa:

Segundo indicação dos autores, o objetivo principal é analisar a sobrevida dos pacientes em ventilação mecânica protetora.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Risco mínimo, já que as informações serão colhidas por meio dos prontuários dos pacientes internados na UTI.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo delimitado em conformidade segundo a justificativa /relevância, os objetivos e hipótese. Porém não apresenta desenho amostral.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Em conformidade.

Apresenta dispensa do TCLE dado que o estudo apenas contará com análise de prontuários de pacientes internados em UTI e garante no projeto a confidencialidade da identificação pessoal. Também apresenta 7 cartas de solicitação de autorização para a coleta de dados em prontuários

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq_adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 2.889.805

(solicitação).

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1098543.pdf	07/06/2018 16:09:15		Aceito
Folha de Rosto	FR_dani_assinada.pdf	07/06/2018 16:08:45	Carolina Fu	Aceito
Outros	participacaoexterna.pdf	30/05/2018 10:03:07	Carolina Fu	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	cartasanuencia.pdf	29/05/2018 20:12:07	Carolina Fu	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetodetalhadodani.pdf	29/05/2018 19:12:51	Carolina Fu	Aceito
Orçamento	custosdani.pdf	29/05/2018 19:10:02	Carolina Fu	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracaocompromissodani.pdf	29/05/2018 19:06:38	Carolina Fu	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcledani.pdf	29/05/2018 19:05:54	Carolina Fu	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq_adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 2.889.805

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 12 de Setembro de 2018

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - HCFMUSP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Análise da sobrevida de pacientes em ventilação mecânica protetora

Pesquisador: Carolina Fu

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 91075118.3.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.803.226

Apresentação do Projeto:

Trata-se de emenda a protocolo já avaliado e aprovado. O protocolo tem finalidade acadêmica e a emenda solicita a mudança de título do projeto de pesquisa

"Análise de sobrevida de pacientes críticos em ventilação mecânica prolongada" por

"Análise da sobrevida de pacientes em ventilação mecânica protetora" devido a ajustes solicitados em banca de qualificação.

Objetivo da Pesquisa:

Segundo as proponentes: "O objetivo deste estudo é avaliar o comportamento da driving pressure e volume corrente pelo peso predito na sobrevida dos pacientes em ventilação mecânica em um hospital terciário brasileiro. "

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não houve mudança quanto aos riscos e benefícios, em comparação ao protocolo original já avaliado e aprovado.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Todos em conformidade. A pesquisa já avaliada e aprovada está em pleno andamento e é apresentado o relatório de qualificação da aluna, destacando o andamento do desenvolvimento do protocolo.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

